



Urticaria and its differential diagnosis from blistering skin diseases

*Agnė Alseikaitė*¹

¹Lithuanian university of health sciences, medical academy, faculty of medicine, Kaunas, Lithuania

ABSTRACT

About 10-20% of the human population experience at least one episode of acute urticaria and 0.1% develop a chronic spontaneous urticaria.

Aim: To analyse the aspects of urticaria differential diagnosis from blistering skin diseases.

Methods: The demographics (sex, age) and medical history data (case-history, symptoms of diseases, risk factors, rash types) of 52 patients with urticaria (n = 36) and blistering skin diseases (n = 16) treated from 01.01.2015 to 01.03.2017 at Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics Department of Skin and Venereal Diseases and Department of Paediatrics were analysed retrospectively. The results of blood tests (monocytes, eosinophils, ASO and IgE) and skin biopsy data (IgG and IgA class antibodies) were analysed in these patients. Statistical analysis was performed with SPSS. Data difference was considered significant when $p < 0.05$.

Results: The study involved 52 patients – 34 women (65%) and 18 men (35%), from which 24 were children up to 18 years old age (46%) and 28 were adults (54%) with an average age of $52 \pm 1,3$ years. Urticaria were more common in children than in adults (n=24, 66.7% and n=12, 33.3% respectively) whereas blistering skin diseases were diagnosed only in adults (n=16). Women were more likely to have urticaria and blistering skin diseases than men (63.9% and 36.1%, and 68.8% and 31.3%, respectively, $p < 0.05$).

Conclusions: Children are twice as likely to have urticaria as adults, and women are twice as likely to have blistering skin disease and urticaria than men.

Urticaria mostly occurs after bacterial or viral infections and twice as likely occurs in children than in adults, and in adults the most common risk factor is other autoimmune diseases; Duhring's disease is associated with food.

Keywords: allergology; blistering skin disease; urticaria; dermatology.

Dilgėlinė ir jos diferencinė diagnostika su pūslinėmis odos ligomis

Agnė Alseikaitė¹

¹ Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Pasaulyje maždaug 10–20 proc. žmonių gyvenime bent kartą gali patirti ūmios dilgėlinės epizodą, o 0,1 proc. išsivysto lėtinė spontaninė dilgėlinė [2]. Paprastai dilgėlinė retai kelia pavojų gyvybei, tačiau pasikartojantys jos simptomai yra sekinantys, smarkiai pabloginantys sergančiojo gyvenimo kokybę [3]. Atlikta nedaug mokslinių tyrimų diferencijuojant dilgėlinę nuo retų, tačiau į šią ligą panašių būklių [9]. Dilgėlinės metu pūklės gali būti kartu su papulėmis, plokštelėmis, pūslelėmis, todėl yra svarbu atlikti diferencinę diagnostiką su retomis ligomis, kaip pūslinis pemfigoidas ir diuringo pūslėlinis dermatitas, kurie sukelia panašius simptomus ir yra pavojingi gyvybei.

Raktažodžiai: alergologija; pūslinės odos ligos; dilgėlinė.

Įvadas

Dilgėlinė dažnai siejama su alergija, tačiau pūklės ir angioedema dažnai būna vienas iš autoimuninės ligos ar įgimto komplemento sistemos nepakankamumo simptomų [1]. Dilgėlinės patogenezėje svarbiausią vaidmenį atlieka putliosios ląstelės [2]. Diuringo pūslėlinis dermatitas - tai reta, lėtinė, autoimuninė recidyvuojanti, stiprų niežėjimą sukianti, polimorfniais bėrimais (pūklės, papulės, pūslelės) ir poepiderminėmis pūslelėmis pasireiškianti odos liga, susijusi su celiakija ir padidėjusiu jautrumu gliutimui, patvirtinama atlikus biopsiją. Stebima genetinė predispozicija [6]. Dar viena labai panaši odos liga, panaši į anksčiau minėtas, tai pūslinis pemfigoidas. Tyrimuose nustatytas ligos dažnis 2-3 atvejai 100 000 žmonių per metus. Dažniau serga vyresnio amžiaus žmonės. Mokslinių publikacijų duomenimis,

etiologija grindžiama susidariusiais antikūnais prieš glikoproteiną 1 ir glikoproteiną 2 [9].

Sergančiųjų dilgėline pagrindiniai diagnostikos aspektai apima ligos anamnezę (pagal specialų klausymą) ir paciento nuoseklų fizinį ištyrimą (pvz.: diagnostinius provokacinius mėginus) [1]. Jokių tyrimų dažniausiai nereikia, kai yra ūminė ar epizodinė dilgėlinė, nebent pacientas turi šeiminių paveldimumą ar įtarus alergijas [4]. Laboratoriniai tyrimai ir specialūs provokaciniai mėginiai turi būti atliekami kiekvienam pacientui individualiai, pagal įtariamą dilgėlinę sukėlusį veiksni [3]. Autoimuninė ir idiopatinė dilgėlinė neturi specifinių klinikinių ar histologinių skiriamųjų savybių. Odos testas su autologiniu serumu yra pats paprasčiausias ir geriausias in vivo kliniškas tyrimas, kuriuo nustatomas histamino išsiskyrimo iš bazofilų

aktyvumas. Jo jautrumas siekia 70%, specifiškumas 80%. Tyrimas padeda diferencijuoti autoimuninę ir idiopatinę dilgėlines [5]. Dažniausia ūminės dilgėlinės priežastis yra ūminės infekcijos, ypač virusinės kvėpavimo takų infekcijos. Lėtinės spontaniškos dilgėlinės priežastimi gali būti bakterinės, virusinės, pirmuonių sukeltos infekcijos. Todėl svarbu atlikti ir išplėstinius tyrimus (bendrąjį kraujo, biocheminį, CRB, ASO titrą, odos biopsiją) [4].

Sergančiųjų Diuringo pūsleliniu dermatitu biopsijoje tiriant imunologiškai randama IgA klasės antikūnų, granulių pavidalu susikaupusių dermos speneliuose, ji atsideda odoje, viršutiniuose jos sluoksniuose[11]. Kaupiantis IgA į židinį priplūsta neutrofilų su eozinofilų priemaiša. Jie išskiria lizosominius fermentus, kurie pažeidžia audinius ir sukelia pūslelių susidarymą, o cirkuliuojantys kraujyje IgA klasės antikūnai sudaro su gliuteninu kompleksus, kurie kaupiasi plonosios žarnos sienelėje, todėl gaurelių atrofija [7]. Diuringo pūslelinis dermatitas galutinai nustatomas atlikus odos biopsiją mikroskopiniam tyrimui, bei atlikus tiesioginės imunofluorescencinės reakcijos[6].

Pūsulinio pemfigoido diagnostikai atliekamos odos biopsijos iš naujai atsiradusių bėrimų. Histologiškai matomos poepiderminės pūslės, uždegiminis infiltratas su eozinofilais. Atliekamos tiesioginės imunofluorescencinės reakcijos, kurios parodo IgG ir C3 depozitus ant pamatinės membranos [9].

Darbo tikslas

Išanalizuoti pacientų, sergančių dilgėline ir pūslinėmis odos ligomis, pasireiškiančius būdingiausius simptomus ir rizikos veiksnius bei diagnostikos ypatumus.

Darbo uždaviniai

- 1) Įvertinti tiriamųjų amžiaus ir lyties grupių pasiskirstymą tarp dilgėlinės, herpetiforminio dermatito ir pūsulinio pemfigoido.
- 2) Išanalizuoti rizikos veiksnius tarp tiriamųjų skirtingose ligų grupėse priklausomai nuo amžiaus.
- 3) Nustatyti būdingiausius bėrimus sergantiesiems dilgėline ir pūslinėmis odos ligomis.
- 4) Išanalizuoti odos biopsijos, ASO titro ir specifinio IgE koncentracijos tyrimų rezultatus.

Metodika

Tyrimui atlikti buvo gautas bioetikos leidimas Nr.BEC-MF-311. Retrospektyviai analizuota 52 pacientų (vyrų-moterų, vaikų-suaugusių), sergančių dilgėline (36) ir pūslinėmis ligomis (16), gydytų nuo 2016-01-01 iki 2018-03-01 LSMU KK Odos ir venerinių ligų skyriuje, LSMU Vaikų ligų klinikoje ligos istorijos. Pacientai pagal ligas suskirstyti sergantys dilgėline ir pūslinėmis ligomis (diuringo pūsleliniu dermatitu ir pūsliniu pemfigoidu).

Imties tūrio apskaičiavimas

Literatūros duomenimis, Lietuvoje dilgėline serga 0,11989694% populiacijos ($v=0,11989694$) [10]. Įvertinant $\Delta=0,05$ tikslumu ir pasirinkus patikimumo lygmenį $P=0,95$ ($z=1,96$), mažiausias tiriamųjų skaičius apskaičiuotas pagal formulę:

$$n = z^2 v(1-v) / \Delta^2,$$

kur v – įvykio dažnis, z – normaliojo skirstinio $N(0,1)$ kvantilis, o Δ – tikimybės įvertinimo tikslumas (numatyta maksimali paklaida).

Gauta: $n = 1,96^2 \times 0,11989694 \times (1 - 0,11989694) / 0,05^2 \approx 35$

Vadinasi, reikia ištirti bent 35 asmenis, kurie serga dilgėline, kad būtų gauti statistiškai patikimi rezultatai. Kadangi buvo išanalizuota 36 pacientai, atitinkę atrankos kriterijus, imis buvo pakankama statistinei analizei.

Duomenų surinkimas iš medicininės dokumentacijos

Iš medicininės dokumentacijos retrospektyviai analizuota pacientų anamnezė, lytis, amžius (vaikai, suaugę), ligų simptomai, rizikos veiksniai (bakterinės, virusinės infekcijos kitos ligos (autoimuninės), maistas, oras), bėrimo tipai (pūslelės, papulės, pūkslės). Iš atliktų bendro kraujo ir biocheminių tyrimų išanalizuota monocitų, eozinofilų kiekis, IgE koncentracija. Iš atliktų odos biopsijų vertinti IgG, IgA. Išanalizuoti duomenys buvo lyginami grupėse sergančių dilgėline, pūsleliniu pemfigoidu ir diuringo pūsleliniu dermatitu.

Gautų duomenų statistinė analizė atlikta naudojant „Microsoft Excel“ ir SPSS 23 programomis. Tyrimo duomenims apskaičiuoti naudotas Kruskal-Wallis kriterijus k-nepriklausomoms imtims, tikrinant nulinę hipotezę, ar nagrinėjami duomenų skirstiniai pasiskirstę vienodai. Statistinis laboratorinių tyrimų rezultatų skirtumų skirtingose grupėse reikšmingumas (p reikšmė) buvo tikrintas, taikant Studento (t) kriterijų. Koreliacijoms įvertinti naudotas Pearson koeficientas. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Rezultatai

Išanalizuoti 52 pacientų, sergančių dilgėline ($n=32$) ir pūslelinėmis odos ligomis ($n=16$), medicininė dokumentacija. Iš analizuotų pacientų buvo 34 moterys (65%) ir 18 vyrų (35% iki 18 m. amžiaus – 24 vaikai (46%) ir 28 suaugę (54%) kurių amžiaus vidurkis 52 m. Vaikams dilgėline pasireiškė dažniau nei suaugusiems (vaikai $n=24$ (66,7%), suaugę $n=12$ (33,3%), o pūslelinėmis ligomis sergantys yra tik suaugę (100%). Moterys dažniau serga dilgėline ir pūslelinėmis ligomis nei vyrai (63,9% ir 68,8% bei 36,1% ir 31,3% atitinkamai) ($p < 0,05$). Lyginant pasiskirstymą tarp vyrų ir moterų, sergančiųjų diuringo pūsleliniu dermatitu ir pūsleliniu pemfigoidu rastas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$). Pūsleliniu pemfigoidu sergančių moterų dažnis buvo didesnis (85,7%) ir statistiškai reikšmingai skyrėsi nei vyrų (14,3%), taip pat statistiškai reikšmingai skyrėsi moterų dažnis (55,6%) ir vyrų (44,4%) sergančiųjų diuringo pūsleliniu dermatitu ($p < 0,001$). Rizikos veiksniai sergantiesiems dilgėline gali būti įvairūs – bakterinės, virusinės infekcijos 12 pacientų (33,3%), kitos ligos $n=10$ (27,8%), maistas $n=8$ (22,2%), oras $n=6$ (16,7%) ($p=0,000$). Dilgėline sergančių vaikų dažniausias rizikos veiksnys yra bakterinė ir virusinė infekcija $n=12$ (50%), suaugusiųjų – kitos ligos (pvz.: autoimuninės) $n=7$ (58,3%) ($p=0,005$). Vertinant rizikos veiksnius, herpetiforminį dermatitą provokuoja tik maistas visiems 9 pacientams, pūsleliniu pemfigoido rizikos veiksniai nenustatyti arba jų nėra. Bėrimų pobūdis sergantiesiems dilgėline – tik pūkslės (niežtinčios, su aplinkine eritema) visiems 36 pacientams (100%), sergantiesiems herpetiforminiu dermatitu – pūslelės $n=5$ (55,6%), papulės $n=4$ (44,4%), sergantiesiems pūsleliniu pemfigoidu – tik pūslės (didelės, standžios, skysčio pilnos) visiems 7 sergantiems ($p < 0,001$).

Bėrimo plitimas pasireiškė 47 pacientams (90,4%) ($p=0,127$), niežėjimas 32 pacientams (73,1%) ($p=0,039$). Specifinis odos biopsijos tyrimas atliktas visiems 16 pūslinėmis ligomis sergantiems pacientams. Sergančiųjų diuringo pūslėliniu dermatitu odos biopsijoje rasti tik IgA antikūnai

(100%), pūsliniu pemfigoidu – tik IgG ($p<0,001$). (1 lent.) ASO titras buvo atliktas 11 pacientų, specifinių IgE koncentracijos tyrimas atliktas 12 pacientų sergančių dilgėline. Spec. IgE koncentracijos vidurkis 933,08 UI/ml, ASO titro 300,09 UI rodo padidėjusias jų reikšmes ligos metu.

	N	Mažiausia reikšmė	Didžiausia reikšmė	Vidurkis	Standartinis nuokrypis
Spec. IgE koncentracija	12	453	2075	933.08	481.660
ASOTITRAS	11	70	450	300.09	113.428

1 lent. Spec. IgE koncentracijos ir ASO titro vidurkis tarp sergančiųjų dilgėline

Įvertinus Pearson koreliaciją, sergančiųjų pūslinėmis odos ligomis, didesnis monocitų kiekis statistiškai reikšmingai susijęs su mažesniu eozinofilų kiekiu ($r=-0,710$; $p=0,002$), o ypač moterų ($r=-0,678$; $p=0,022$). Taip pat atžymintiems alergiją maistui ($r=-0,875$; $p=0,004$). Sergančiųjų dilgėline moterų didesnis monocitų kiekis susijęs su didesniu eozinofilų kiekiu ($r=0,548$; $p=0,05$), o mergaitėms su padidėjusia IgE koncentracija ($r=0,832$; $p=0,04$).

Rezultatų apibendrinimas-išvados

1. Vaikai du kartus dažniau serga dilgėline nei suaugusieji, o moterys dvigubai dažniau serga pūslinėmis ligomis ir dilgėline nei vyrai.
2. Sergančių dilgėline vaikų dažniausi rizikos veiksniai yra bakterinės ir virusinės infekcijos (50%), suaugusiųjų – kitos ligos (autoimuninės) (58,3%). Herpetiforminį dermatitą provokuoja maistas visiems sergantiesiems, o pūslinio

pemfigoido rizikos veiksniai nenumatyti arba jų nėra.

3. Išanalizavus bėrimų pobūdžius, nustatyti būdingiausi bėrimai visiems sergantiesiems dilgėline – pūklės, pūslinėmis ligomis – pūslės ir papulės.
4. Sergantiesiems lėtine dilgėline, didesnis monocitų kiekis susijęs su didesniu eozinofilų kiekiu bei vaikams su padidėjusiu IgE, o sergantiesiems pūslinėmis odos ligomis, padidėjęs monocitų kiekis susijęs su sumažėjusiu eozinofilų kiekiu.

Literatūros šaltiniai

1. Šitkauskienė B, Blažienė A, Bylaitė–Bučinskienė M, Chomičienė A, Staikūnienė J, Valiukevičienė S. Dilgėlinės rekomendacijos: klasifikacija, diagnostika ir gydymas. UAB „VDS Dizainas“: Kaunas, 2015.
2. I.Puxeddu, F. Pratesi, D. Ribatti, and P. Migliorini : Mediators of Inflammation and

- Angiogenesis in Chronic Spontaneous Urticaria: Are They Potential Biomarkers of the Disease? Clinical Immunology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy, 2017
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014, 69, p. 868–887,2013.
 4. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GA2 LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations // *Allergy*. 2009, 64, p. 1715–1721
 5. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria // *Br. J. Dermatol*. 2011, 140, p. 446–452.
 6. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(6):730-9.
 7. N. Plotnikova, BS and Jami L. Miller, MD : *Dermatitis herpetiformis // Division of Dermatology, Department of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA, 2013*
 8. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. VA Venning, K Taghipour, MF Mohd Mustapa, AS Highet and G Kirtschig, *BJD*, Vol. 167, No. 6, December 2012 (p1200-1214)
 9. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris – incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337:a180
 10. R. Ustinavičienė ir A.Želvienė „Alerginiai susirgimai Lietuvoje: ligotumas ir tendencijos“, 2015. p.9
 11. Caproni M, Antiga E, Melani L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jun;23(6):633-8.