



## Concept, epidemiology, etiology and pathogenesis of urticaria

*Simona Abraitytė<sup>1</sup>, Diana Vasiljevaitė<sup>1</sup>, Erika Jurkutė<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.*

### ABSTRACT

One in five people are diagnosed with urticaria at least once in their lifetime, making it the one of the most common allergic diseases. The growing frequency makes this disease more relevant than ever before. It is essential to understand the etiologies, provocative factors and other causes of urticaria as the most effective treatment is avoidance of such triggers. Each case is different and usually presents with unknown etiologies. However, more research and thus greater understanding is required on this specific disease to easily identify the provoking factors. Understanding all this will help us to control and treat urticaria with increased efficiency. In this literature review we will discuss concept, epidemiology, etiologies, most common provocative factors and types of urticaria and angioedema.

**Keywords:** urticaria, angioedema, epidemiology, etiology.

## Dilgėlinės samprata, epidemiologija, etiologija ir patogenezė.

*Simona Abraitytė<sup>1</sup>, Diana Vasiljevaitė<sup>1</sup>, Erika Jurkutė<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Medicinos akademija. Medicinos fakultetas.*

### SANTRAUKA

Dilgėlinė yra viena iš dažniausių alerginių ligų. Manoma, kad dilgėline bent kartą gyvenime serga kas penktas pasaulio gyventojas. Šios ligos sergamumo dažnis yra didelis, todėl svarbu ją gerai išmanyti ir kuo geriau suvokti dilgėlinės kilmę, provokuojančius veiksnius ir priežastis, nes efektyviausias gydymas yra tų veiksnių vengimas. Kiekvienas dilgėlinės atvejis yra individualus ir dažniausiai pagrindinės ligos priežastis nerandama. Kuo labiau domėsime ir analizuosime tam tikras šios ligos priežastis, tuo geriau suprasime ligos esmę. Šioje literatūros apžvalgoje aptariama dilgėlinės samprata, epidemiologija, etiologija, dažniausi provokaciniai veiksniai bei įvairios dilgėlinės rūšys. Literatūros apžvalgoje minime ir angioedemą, kuri yra glaudžiai susijusi su dilgėline.

**Raktažodžiai:** Dilgėlinė, angioedema, epidemiologija, etiologija.

### Įvadas

Dilgėlinė (lot. *Urticaria*) – vienas iš dažniausių alerginės kilmės susirgimų. Sergant šia liga yra pažeidžiamas viršutinis odos sluoksnis: atsirada dilgėlinei būdingas bėrimo elementas – pūkšlės, kurios, paprastai, išnyksta peros bėgyje. Neretai pacientus vargina niežulys, kuris gali būti intensyvus, sukeliantis diskomfortą ir net trikdyti paciento kasdienę veiklą. Kai kuriais ligos atvejais pacientą gali varginti ir bendrinė simptomatika: bendras silpnumas, pykinimas, mieguistumas.

Kartu su dilgėline gali pasireikšti ir angioedema. Literatūroje angioedema turi daug sinonimų – Kvinkės edema, angioneurotinė edema, didžioji dilgėlinė (angl. *giant hives*). Angioedema pažeidžia gilesnius odos sluoksnius – vyksta šių odos

sluoksnių paburkimas, patinimas. Šiuo atveju niežulys nėra dažnas simptomas, tačiau pacientą vargina skausmas tinimų vietose. Kūno vietose, kuriose vyrauja tinimas, audinių paburkimas – oda dažnai nepakitusi arba gali vyrauti neaiškių ribų eritema. Tinimai neišnyksta taip greitai, kaip pūkšlės dilgėlinės atveju, jie gali išsilaikyti iki 72 valandų. Angioedema gali vyrauti kaip atskiras susirgimas arba pasireikšti kaip vienas iš lydinčių dilgėlinės simptomų.

### Epidemiologija

Išaiškinti dilgėlinės tikslią epidemiologiją yra labai sudėtinga. Kol kas epidemiologinėse dilgėlinės studijose vyrauja dvi pagrindinės grupės – pacientai, kuriems yra diagnozuojama dilgėlinė ir pacientų klausimynas, kuriuo remiantis, nusprendžiama, ar pacientai yra sirgę dilgėline [1].

Dilgėlinė laikoma vienu iš dažniausių alerginės kilmės susirgimų. Tikslus dilgėlinės sergamumas nėra žinomas, tačiau manoma, kad kas penktas pasaulio gyventojas per savo gyvenimą yra turėjęs bent vieną dilgėlinės epizodą. Todėl galime teigti, kad dilgėline serga apie 20 procentų pasaulio gyventojų. Šis procentas visų sergančių įrodo, kad dilgėlinė yra dažnas susirgimas [1,3,4].

Moterys dilgėline serga dvigubai dažniau nei vyrai (santykis 2:1). Sergamumo pikas yra apie 20 – 40 metus [1,2]. Ūmia dilgėlinės forma dažniau serga jaunesnio amžiaus pacientai, o lėtine dilgėline – vyresni pacientai [4]. Vaikai dilgėline serga rečiau nei suaugusieji [2].

Vienas trečdalis pacientų serga dilgėline, kurios vienas iš lydinčių simptomų yra ir angioedema. Manoma kad izoliuota dilgėlinės forma (kai vyrauja tik pūkšlės, bet nėra angioedemos) serga apie 30 – 40 procentų pacientų iš visų susirgimų dilgėline atvejų. Izoliuota angioedema, kai pacientas nėra išbertas pūkšlėmis ir vyrauja tik angioedemos klinikinis vaizdas serga 10 – 20 procentų pacientų iš visų susirgimo atvejų [2].

### **Etiologija ir provokuojantys veiksniai**

Dažniausiai dilgėlinės priežastys nėra išaiškinamos, todėl net pusę atvejų yra idiopatinės kilmės [4].

Dilgėlinę gali neretai išprovokuoti tam tikras aplinkos veiksnys, pavyzdžiui infekcija, medikamentai, maistas ar kita. Tačiau patį provokacinį veiksnį yra pakankamai sudėtinga nustatyti ir jis dažniausiai lieka neišaiškintas.

#### **Infekcija**

Dilgėlinę gali išprovokuoti bet kokios kilmės infekcija: virusinės, bakterinės, parazitinės ar grybelinės. Manoma, kad vaikams dilgėlinę dažniausiai išprovokuoja viršutinių kvėpavimo takų infekcija. [4]. Šio provokacinio veiksnio dažnumas tiesiogiai priklauso nuo populiacijos ir geografinės

lokacijos. Viduržemio jūros pakrantės regione dilgėlinę gali išprovokuoti apvalioji kirmėlė (lot. *Anisakis simplex*), kurios vienas iš tarpinių šeimininkų yra Viduržemio jūros žuvis. Neretai šis nematodas gali sukelti ne tik parazitinių susirgimų, bet ir dilgėlinę. Manoma, kad *Helicobacter pylori* gali išprovokuoti dilgėlinę, tačiau ši tema išlieka kontraversiška, nes yra per mažai duomenų ir įrodymų, teigti, jog tai yra tiksliai išaiškintas provokacinis veiksnys. Viena literatūra pateikia tai kaip provokuojamąjį veiksnį, kiti teigia, kad *Helicobacter pylori* negali išprovokuoti dilgėlinės simptomų [2,11,12].

#### **Medikamentai**

Neretais atvejais dilgėlinę gali išprovokuoti tam tikrų medikamentų vartojimas. Iš visų medikamentų sukeltų nepageidaujamų reiškinių ar reakcijų – pūkšlių atsiradimas yra vienas iš dažniausių simptomų. Patys dažniausi vaistai, kurie sukelia dilgėlinę yra angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFi), nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), ypač aspirinas ir antibiotikai [4].

#### **Maistas**

Pūkšlių atsiradimui daugiausiai įtakos turi šie maisto produktai: karvės pienas, kiaušinis, žuvis, vaisiai (ypač kivis ir persikas), riešutai, daržovės (ypač pomidoras) ir kita [4]. Maisto produktai dažniausiai sukelia alergijas veikiančias per I alerginės reakcijos tipą, kuris yra nuo IgE priklausomas ir klinikinė išraiška matoma jau po kelių ar keliolikos minučių. Apie 20 procentų pacientų, kurie serga lėtine spontanine dilgėline, turėjo teigiamus odos dūrio mėginius su maisto alergenais, tokiais kaip riešutais, bulvėmis, obuoliais, jūros gėrybėmis, kiauliena, jautiena. Būtent odos dūrio mėginiai parodo nuo IgE priklausiančias I tipo reakcijas. Tik mažiau nei dviems procentams visų tirtų pacientų buvo patvirtina su IgE susijusi alerginė reakcija. Todėl galime teigti, kad greitosios alerginės reakcijos mechanizmas dilgėlinės atveju pasireiškia retai [2].

### Autoimuninės kilmės ligos

Vienas trečdalis ar net pusę pacientų serga autoimuninės kilmės lėtine dilgėline, nes vykdant serologinius tyrimus, pozityvų autologinį serumo odos testą (angl. *positive autologous serum skin test* (ASST)) yra matomas autoantikūnių veikimas į savus audinius [2]. Lėtinę dilgėlinę dažnai išprovokuoja kiti gretutiniai susirgimai: skydliaukės patologijos (pvz. autoimuninis tiroiditas), kepenų ligos, jungiamojo audinio ligos ar kitos autoimuninės kilmės ligos (pvz. sisteminė raudonoji vilkligė) ir kita [4].

### Psichinės kilmės būklės ir ligos

Jau yra išaiškinta, kad vyrauja psichiatrinių būklių ar susirgimų ir alerginių ligų glaudžios sąsajos. Dilgėline sergantys pacientai patiria tam tikrų psichoemocinių būklių, tokių kaip nerimo sutrikimai, depresija, somatoforminiai sutrikimai ar kita. Tačiau vis dar nežinoma, ar psichinė būklė, tokia, kuri sukelia įtampą ar stresą yra provokuojantis ligos veiksnys ar tiesiog pačios ligos pasekmė [2].

### Fiziniai veiksniai

Dilgėlinę gali sukelti ir fiziniai veiksniai, tokie kaip šaltis, karštis, saulė, vibracija, spaudimas. Gali vyrauti simptomatinio dermografizmo provokuojama dilgėlinė, kurios metu režiant daiktu odą, momentiška atsiranda pūkšlė ir išlieka palikta žymė odoje. Šalčio dilgėlinė - viena iš dažniausių iš visų fizinių veiksnių provokuojamų dilgėlinių, kuri paprastai būna idiopatinės kilmės, tačiau gali būti ir paveldima ar įgyta. Dilgėlinę gali sukelti karštis, tačiau reikia nepamiršti diferencijuoti nuo cholinerginės dilgėlinės, kurią sukelia išskiriamas žmogaus prakaitas po fizinio krūvio, karštos vonios ar emocinio streso [6]. Egzistuoja ir spaudimo sukelta dilgėlinė, kurią galima pastebėti spaudimo vietose, pavyzdžiui, laikant sunkų krepšį. Saulės spindulių sukelta dilgėlinė atsiranda po 5-15 min. tiesioginio kontakto su saule, tad šio susirgimo atveju vyrauja I ir II tipo alerginių reakcijų mechanizmai. Fizinių

veiksnių išprovokuotą dilgėlinę išaiškinti nėra sudėtinga, jei gerai surenkama anamnezė iš paciento ir diagnozės patvirtinimui atliekami atitinkami provokaciniai mėginiai. Pavyzdžiui, įtariant šalčio dilgėlinę uždedamas ledo kubelis. Norint išsiaiškinti šalčio dilgėlinės toleruojamos temperatūros slenkstį - naudojamas termoreguliacinis prietaisas Temp Test, kuris tiksliai parodo temperatūros ribas. Šalčio dilgėlinė gali pasireikšti ir dažnai pasireiškia ne vien tik neigiamoje temperatūroje, bet ir žemesnėje teigiamoje temperatūroje, todėl naudojant Temp Test prietaisą galime tiksliai nustatyti, nuo kokios temperatūros pokyčio atsiranda pirmosios pūkšlės. Tai yra labai svarbi informacija tiek gydytojui, tiek pacientui bandant išvengti šio provokacinio veiksnio [7,10].

### Kiti provokuojantys veiksniai

Galimi ir kiti provokuojantys veiksniai, tokie kaip lateksas, vabzdžių įgėlimas ar įkandimas. Neseniai atrastas naujas susirgimas: Alfa – gal sindromas (angl. Alpha – gal syndrome), kai žmogui įkanda erkė (angl. *Lone Star tick*), kuri perneša cukraus molekulę, vadinamą alfa - gal į žmogaus kraujotakos sistemą ir taip paveikiama imuninė sistema. Pagrindinis simptomas - pūkšlių ar kitų alerginės kilmės simptomų atsiradimas valgant raudoną mėsą [2,5].

### Alerginė angioedema

Tai alerginių reakcijų išprovokuotas gilesnių odos sluoksnių paburkimas, patinimas. Patogenetinis mechanizmas labai panašus į dilgėlinės – vyrauja uždegiminius mediatorius histaminas, todėl provokaciniai veiksniai gali būti visi iš anksčiau minėtų. Dažniausiai alerginė angioedema yra kaip gretutinis simptomas dilgėlinės susirgimo metu ir gydoma kartu su dilgėline. Apie 10 – 20 procentų pacientų serga izoliuota angioedema, kurios metu pūkšlių bėrimų nebūna. Alerginė angioedema yra viena iš dažniausių angioedemos formų, tačiau ją

reikia diferencijuoti nuo angioedemą imituojančių susirgimų bei sindromų kaip anasarka, miksedema ir kiti [11,12].

### C1 esterazės inhibitoriaus (c1 inh) trūkumas

Tai savarankiškas susirgimas, kurio metu paciento neberia pūklėmis bet vargina spontaninės skausmingos angioedemos atakos. C1 esterazės inhibitoriaus nepakankamumas gali sukelti tiek įgimtą, tiek įgytą angioedemą. Šio tipo angioedemos vadinamos nealerginėmis, nes vystosi per kitus imunologinius mechanizmus, kuriuose kaip uždegiminis mediatorius vyrauja bradikininas, o ne histaminas. Šios kilmės angioedema yra pakankamai retas susirgimas. Angioedemos atakos yra nenuspėjamo dažnio, sunkumo ir trukmės ir tai turi didelės reikšmės vertinant paciento gyvenimo kokybę [8].

Paveldima angioedema yra reta, jos sergamumo dažnis 1:50 000 [8,9]. Įvyksta C1-INH geno (*SERPING1*) mutacijos, kurių variacijų jau išaiškinta daugiau nei 400. Kliniškai tai pasireiškia C1 esterazės inhibitoriaus nepakankamumu ir sukelia bradikinino disreguliaciją, kuri būtent ir išprovokuoja angioedemos spontaninį atsiradimą [8,12].

Įgyta C1 esterazės inhibitoriaus trūkumo sukelta angioedema yra dar retesnis susirgimas nei paveldima. Tik šio susirgimo atveju C1 esterazės inhibitoriaus netrūksta, o pagreitėja jo metabolizmas, todėl padidėja jo poreikis. Įgyta angioedema turi didelį komorbidiškumą su ne Hodžkino limfoma, todėl pacientams sergant įgyta angioedema visada rekomenduojama patikrinti, ar jie neserga ne Hodžkino limfoma [9,12].

### Išvados

Dilgėlinės susirgimo kilmė dažniausiai nėra išaiškinama, nes yra labai daug įvairių veiksnių, kurie gali šią ligą išprovokuoti. Šiuos veiksnius svarbu žinoti ir bandyti priskirti kiekvienam pacientui individualiai, bandant ieškoti vieno iš svarbiausių, kuris galėjo išprovokuoti bėrimų atakas būtent tam pacientui. Provokacinių veiksnių ieškojimas padės mums geriau suvokti pačią ligos kilmę, ieškoti efektyviausio dilgėlinės gydymo, o svarbiausia – išsiaiškinus tikslią ligos priežastį pacientas galės sąmoningai jos vengti.

### Literatūros šaltiniai

1. Raciborski, F., Kłak, A., Czarnecka-Operacz, M., Jenerowicz, D., Sybilski, A., Kuna, P., & Samoliński, B. (2018). *Epidemiology of urticaria in Poland – nationally representative survey results. Advances in Dermatology and Allergology*, 35(1), 67–73.
2. Antia, C., Baquerizo, K., Korman, A., Bernstein, J. A., & Alikhan, A. (2018). *Urticaria: A comprehensive review. Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(4), 599–614. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.020
3. Lapi, F., Cassano, N., Pegoraro, V., Cataldo, N., Heiman, F., Cricelli, I., ... Vena, G. A. (2016). *Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. British Journal of Dermatology*, 174(5), 996–1004.
4. Sabroe, R. A. (2014). *Acute Urticaria. Immunology and Allergy Clinics of North America*, 34(1), 11–21.
5. Steinke JW, et al. *The alpha-gal story: Lessons learned from connecting the dots. Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135:589.
6. Fukunaga, A., Washio, K., Hatakeyama, M., Oda, Y., Ogura, K., Horikawa, T., & Nishigori, C. (2017). *Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and*

- management. *Clinical Autonomic Research*, 28(1), 103–113.
7. Nicole Schoepke, Georgios Doumoulakis, and Marcus Maurer. *Diagnosis of urticaria. Indian journal of dermatology*. 2013 May-Jun; 58(3): 211–218.
  8. Busse, P. J., Farkas, H., Banerji, A., Lumry, W. R., Longhurst, H. J., Sexton, D. J., & Riedl, M. A. (2018). *Lanadelumab for the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: A Review of Preclinical and Phase I Studies. BioDrugs*.
  9. Zanichelli, A., Azin, G. M., Wu, M. A., Suffritti, C., Maggioni, L., Caccia, S., ... Cicardi, M. (2017). *Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(5), 1307–1313. doi:10.1016/j.jaip.2016.12.032
  10. Radonjic-Hoesli, S., Hofmeier, K. S., Micaletto, S., Schmid-Grendelmeier, P., Bircher, A., & Simon, D. (2017). *Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 54(1), 88–101.
  11. Busse, P. J., & Smith, T. (2017). *Histaminergic Angioedema. Immunology and Allergy Clinics of North America*, 37(3), 467–481.
  12. LoVerde, D., Files, D. C., & Krishnaswamy, G. (2017). *Angioedema. Critical Care Medicine*, 45(4), 725–735.