

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Sunki dilgėlinė: diagnostikos ir gydymo ypatumai

Difficult to Treat Urticaria: Diagnostic and Treatment Peculiarities

Milda Kuzmenkovaitė, 6 kursas, 8 grupė

Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Darbo vadovė doc. dr. Anželika Chomičienė

Klinikos vadovas prof. dr. Edvardas Danila

2022-05-20

milda.kuzmenkovaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Dilgėlinė – tai būklė, pasireiškianti bėrimu pūkslėmis, angioedema arba abiem šiais požymiais. Pagal tai, kokia yra jai būdingų simptomų trukmė, dilgėlinė yra vadinama ūmine, kai trunka 6 savaites ar trumpiau, arba lėtine, kuomet trunka ilgiau, nei 6 savaites. Lėtinė dilgėlinė yra skirstoma į potipius – gali būti indukuota, kai yra žinomas fizinis veiksnys, sukėlęs simptomus, arba spontaninė, kai veiksnys yra žinomas arba ne. Dilgėlinę gali sukelti daugelis veiksnių, tokių kaip šaltis, karštis, spaudimas, kontaktas su tam tikromis medžiagomis, maisto medžiagos, įkvepiamieji alergenai, vaistai, sisteminės ligos ar net emocinis stresas. Taip pat dilgėlinė pagal savo patofiziologinį mechanizmą gali būti skirstoma į neimuninės arba imuninės kilmės. Imuninę dilgėlinę gali sukelti vaistai ar maisto medžiagos, kurios indukuoja imunoglobulino E arba kitos klasės antikūnų gamybą. Įvairūs fiziniai veiksniai (ultravioletiniai spinduliai, šaltis, vanduo), maisto priedai, dažai gali sukelti neimuninę dilgėlinę. 30-40% lėtinės spontaninės dilgėlinės atvejų yra autoimuniniai, kuriuos sukelia susiformavę imunoglobulino G klasės autoantikūnai prieš imunoglobuliną E arba putliųjų ląstelių paviršinius imunoglobulino E receptorių - anti-Fc epsilon receptorių I (FcεRI). Pagrindinis dilgėlinės diagnostikos elementas yra išsami ligos anamnezė, kadangi yra būtina identifikuoti ligą sukeliančius veiksnius, nustatyti ligos aktyvumą, diferencijuoti nuo kitų ligų bei nustatyti ligos sukeliamas pasekmes, tokias kaip miego sutrikimai, stresas, socialinės problemos. Taip pat svarbus paciento fizinis ištyrimas, kuris yra parenkamas pagal anamnezės duomenis (galimi įvairūs provokaciniai mėginiai, jei įtariama indukuota dilgėlinė, atliekamas bendras kraujo tyrimas ir C-reaktyvusis baltymas, odos testas su autologiniu serumu, jei nerastas provokuojantis veiksnys ir įtariama spontaninė dilgėlinė, įvairūs biomarkeriai, tokie kaip bendras imunoglobulinas E). Gydant dilgėline sergantį pacientą svarbiausia, jeigu įmanoma, yra pašalinti ligą sukeliančius ar provokuojančius veiksnius. Medikamentinis gydymas pradedamas standartine antros kartos antihistamininių preparatų doze, esant poreikiui dozė didinama iki keturių kartų. Nesant pakankamo gydymo efekto sergant lėtine dilgėline pridedamas omalizumabas, kurio dozė esant poreikiui galima koreguoti, o jei tinkamas efektas negaunamas, rekomenduojama skirti ciklosporiną. Rečiau vartojami metodai yra imunosupresinis gydymas metotreksatu, imunomoduliacinis gydymas plazmaferezijų kursu. Dilgėlinės paūmėjimą galima iki 10 dienų gydyti gliukokortikoidais, nesant tinkamo efekto gydant pirmo pasirinkimo vaistais. Taip pat prieš pradedant gydymą bei viso gydymo metu yra svarbu vertinti ligos aktyvumą, įtaką gyvenimo kokybei ir gydymo efektyvumą skaičiuojant dilgėlinės aktyvumo indeksą (UAS7, angl. *Urticaria Activity Score*).

Šiame darbe bus aptariamoms dvi moterys, sergančios sunkia lėtine autoimunine dilgėline, jų ligos eiga, diagnostika bei gydymas. Taip pat išanalizavus naujausią literatūrą darbe bus smulkiau išnagrinėti ligos diagnostikos ir gydymo metodai.

RAKTAŽODŽIAI: dilgėlinė, lėtine dilgėlinė, lėtine spontaninė dilgėlinė, lėtine autoimuninė dilgėlinė, urtikarinis vaskulitas, angioedema, odos testas su autologiniu serumu, UAS7 skalė.

ABSTRACT

Urticaria is a condition characterized by the development of hives, angioedema or both. Based on the duration of the symptoms this disease is classified to acute, if occurrence of the symptoms is for six weeks or less, and to chronic, if it occurs for more than 6 weeks. Chronic urticaria is classified to induced, when the wheals and angioedema causing physical triggers are definite, and spontaneous, when symptoms' triggers are known or not known. Urticaria can be caused by many triggers such as cold, heat, pressure, contact with various substances, food, inhaling allergens, medications, systemic diseases and even emotional stress. Hives according to its patophysiological mechanism can also be classified into non-immune or immune origin. Immune urticaria can be caused by drugs or nutrients that induce an immunoglobulin E or other classes of antibodies production. Various physical factors (ultraviolet rays, cold, water), food additives, dyes can cause non-immune urticaria. 30-40% of all chronic spontaneous urticaria cases are autoimmune and they are caused by immunoglobulin G autoantibodies against immunoglobulin E or mast cell immunoglobulin E receptors - anti-Fc epsilon receptor I (FcεRI). The essential urticarias diagnostic principle is thorough history because it is necessary to identify the underlying causes, to monitor disease activity, to exclude other similar diseases and to identify the consequences such as sleeping disorders, stress, social problems. It is also significant to do physical examination which is decided according to anamnesis (if chronic induced urticaria is suspected, provocation testing can be made, complete blood count and C-reactive protein, if provocative factor is not found and chronic spontaneous urticaria is suspected, autologous serum skin test can be made as well as various biomarkers such as immunoglobulin E). The most essential thing while curing urticaria patient is to identify and eliminate the underlying causes and avoid eliciting factors if it is possible. Pharmacological treatment is started with a standard dose of second generation antihistamines and increasing the dose up to four times if needed. If treatment is not sufficient for the chronic urticaria omalizumab is added and its dose can be corrected and if control is still inadequate, ciclosporin treatment is initiated. Less frequently used methods are immunosuppressive (methotrexate), immunomodulatory (plasmapheresis), glucocorticoids for maximum 10 days to treat an exacerbation, if prior treatments

results are not adequate. Furthermore, it is essential to evaluate the activity of the disease, the impact on quality of life and the effectiveness of the treatment by calculating the Urticaria Activity Score before and during treatment.

In this paper there will be discussed two women, who have difficult to treat chronic autoimmune urticaria, the course, diagnostic procedures and treatment of the disease. Also, after analyzing the latest literature in the work, the methods of diagnosis and treatment of the disease will be examined in more detail.

KEY WORDS: urticaria, chronic urticaria, chronic spontaneous urticaria, chronic autoimmune urticaria, urticarial vasculitis, angioedema, autologous serum skin test, UAS7 score.

ĮVADAS

Visų tipų dilgėlinės bendras sergamumas viso gyvenimo laikotarpiu yra apie 9% (1). Dilgėlinė pasireiškia bėrimu pūkšlėmis, angioedema arba abiem šiais požymiais. Pūkšlei būdingi bruožai yra įvairaus dydžio ir formos odos paburkimas su juosiančia eritema, niežėjimas bei trumpas bėrimo laikas, dažniausiai nuo 30 minučių iki 24 valandų. Angioedemos požymiai yra greitas gilesnių odos sluoksnių, poodžio arba gleivinės paburkimas, lydymas labiau skausmo ir deginimo pojūčių, bei trunkantis ilgiau nei pūkšlės, tai yra kartais net iki 72 valandų (2). Dilgėlinė pasireiškia kartu su angioedema maždaug 50% atvejų, tuo tarpu apie 40% atvejų pasireiškia tik bėrimu pūkšlėmis, o 10% atvejų būdinga tik angioedema (3). Ūminė dilgėlinė, kuri trunka trumpiau nei 6 savaites, viso gyvenimo laikotarpiu paveikia apie 15-25% bendros populiacijos ir pasireiškia visose amžiaus grupėse, o didžiausias sergamumas būdingas 20-40 metų amžiaus grupėje (3,4). Jeigu liga trunka ilgiau, nei 6 savaites, tuomet yra vadinama lėtine dilgėline, o jos dažnis bendroje populiacijoje yra 1,4-2,3% viso gyvenimo laikotarpiu. Lėtine dilgėlinė yra skirstoma į indukuotą ir spontaniinę. Indukuota dilgėlinė sudaro 35,1% lėtinės dilgėlinės atvejų, o jos priežastimi gali būti įvairūs veiksniai, tokie kaip šaltis, karštis, spaudimas, vibracija, kontaktas su tam tikromis medžiagomis (5). Spontaniinė dilgėlinė sudaro apie 61% visų lėtinės dilgėlinės atvejų ir jos priežastis paprastai yra nežinoma, tačiau dažniausiai nustatomos priežastys yra lėtinės infekcijos arba autoimuninės priežastys. Iki 45% lėtinės dilgėlinės atvejų yra autoimuniniai, kurių metu vyksta II tipo imuninės reakcijos, kuomet susidaro IgG klasės autoantikūnai prieš imunoglobulino E receptorius – anti-Fc epsilon receptorių I (FcεRI) arba prieš patį IgE (6). Autoimuninė dilgėlinė yra diagnozuojama atlikus autologinio serumo odos testą (ASST, angl. *autologous serum skin test*) ir kraujo tyrimus (bazofilų aktyvacijos testą tēkmės citometrijos būdu, funkcinių autoantikūnų kiekio nustatymą), bet praktikoje yra naudojamas tik ASST, kuris leidžia įtarti autoimuninę dilgėlinę (7). Literatūroje

atsiranda vis daugiau duomenų apie galimas I tipo imunines reakcijas sergant lėtine dilgėline, šiuo atveju susidaro IgE tipo antikūnai prieš savus audinius – IgE prieš dvispiralę DNR (IgE-anti-dsDNA), IgE prieš tiroperoksidazę (IgE-anti-TPO). Šio mechanizmo dilgėlinės variantas vadinamas autoalerginiu (6).

Remiantis Nottingham health profile (NHP) klausimynu, lėtine dilgėline sergantiems pacientams sutrinka miegas, socialinė veikla, poilsis bei darbas, taip pat liga daro neigiamą įtaką pacientų psichologinei sveikatai, sumažėja energijos lygis, atsiranda socialinė izoliacija, sutrinka seksualinis gyvenimas bei namų santykiai (8).

Taigi, dilgėlinė, o ypač lėtinė spontaniškos jos forma, yra gana dažna ir stipriai paveikianti ja sergančių asmenų kasdienį gyvenimą, todėl yra ypač svarbu ją teisingai diagnozuoti ir gydyti, siekiant pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Todėl šiame darbe bus analizuojami du lėtinės spontaniškos dilgėlinės klinikiniai atvejai ir smulkiau aptariami dilgėlinės diagnostikos ir gydymo ypatumai.

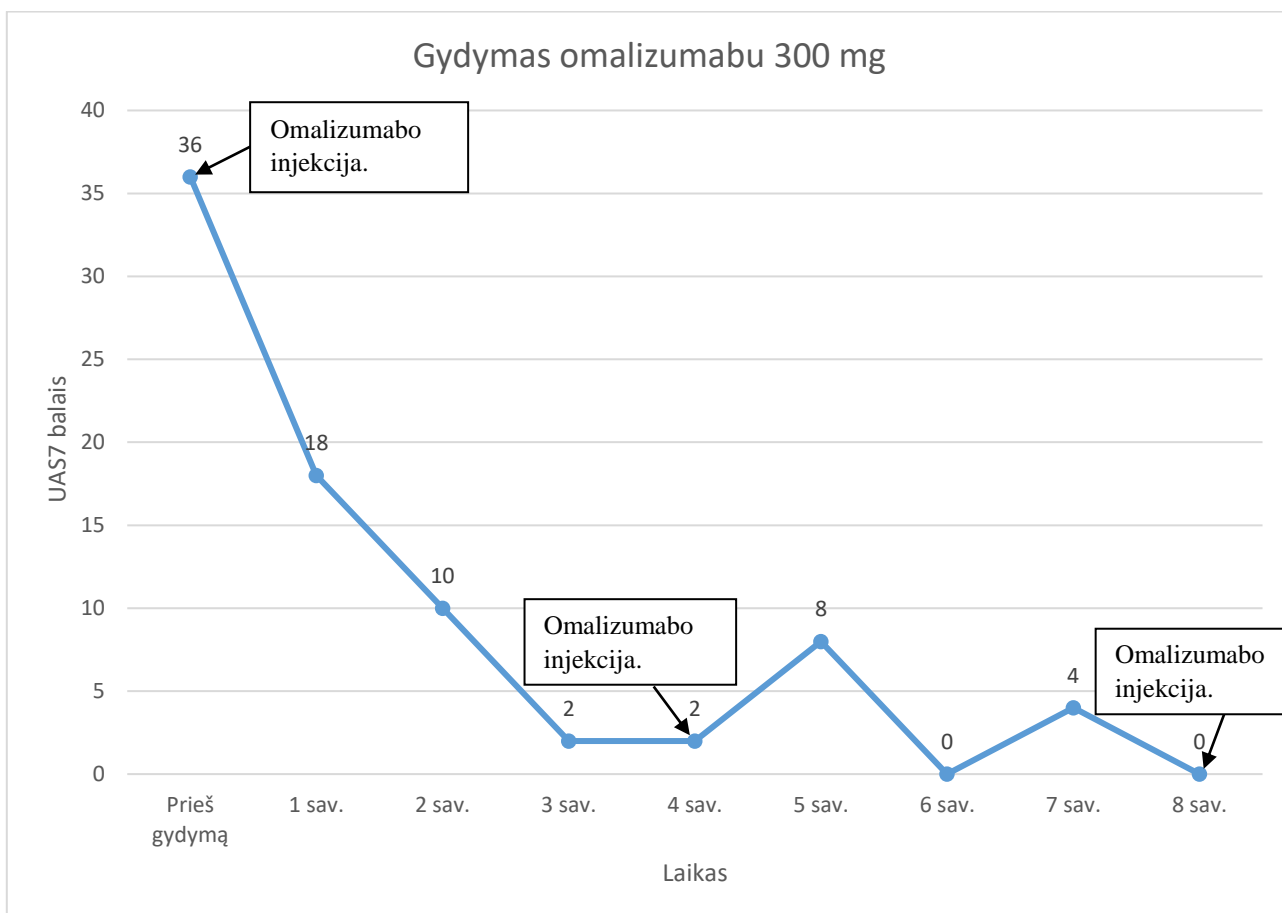
KLINIKINIO ATVEJO I APRAŠYMAS

30 metų moteriai pasireiškė bėrimas pūkšlėmis visame kūne, lydymas niežulio ir deginimo pojūčio, kartais tindavo lūpos ir akių vokai. Lėtinė autoimuninė dilgėlinė pirmą kartą įtarta 2015 metais dėl minėtų simptomų atlikus ASST, kuris buvo ryškiai teigiamas – serumo suleidimo vietoje pūkšlė buvo didesnė, nei neigiamos kontrolės suleidimo vietoje. Tuomet pacientei buvo paskirtas gydymas antihistamininiais preparatais, montelukastu, trumpu kortikosteroidų kursu, tačiau efektas nebuvo pasiektas. Remisija buvo pasiekta 3 metams po plazmaferezijų kurso.

2018 metų kovo mėnesį prasidėjo lėtinės autoimuninės dilgėlinės recidyvas, gydytas cetirizino dihidrochloridu iki 4 tablečių per dieną (prieš tai bandyta gydyti bilastinu iki 4 tablečių per dieną). Ligai paūmėjus, pacientei atlikti tyrimai: TTH, FT4, FT3, ATPO, CRB, kreatininas, kepenų fermentai, gliukozė. Minėti tyrimai normos ribose. Taip pat 2018 metais pacientei atlikta fibroezofagogastroduodenoskopija (FGDS) ir diagnozuotas gastroezofaginio refliukso liga (GERL). Kitas ligas moteris neigia. Kadangi pacientei pasireiškė ir angioedema, GMP arba pati pacientė maždaug 2 kartus per savaitę leisdavosi 1-2 ampules per dieną deksametazono bei klemastino į raumenį dėl smaugimo ryklėje, stipraus vokų tinimo. 2018 metais balandžio mėnesį konsultuota priėmimo skyriuje, buvo atliktas bendras kraujo tyrimas, LDH, krūtinės ląstos rentgenograma – be pakitimų. Nesant gydymo efekto antros kartos antihistamininiais preparatais, pacientė gydyta 7 dienas metilprednizolonu 16 mg palaipsniui mažinant dozę, tuomet pasireiškė minimalus simptomų pagerėjimas. 2018 metais gegužės mėnesį dėl sunkios dilgėlinės pradėta biologinė terapija omalizumabu 300 mg po oda, po dviejų injekcijų nebuvo jokio efekto, pakartotinai paskirtas plazmaferezijų kursas taip pat be efekto. 2018 metais liepos

mėnesį, įvertinus dilgėlinės sunkumą ir rezistentiškumą įprastiniam gydymui, atnaujintas gydymas omalizumabu – iš pradžių kelis kartus suleista didesnė 450 mg dozė, vėliau ji sumažinta iki 300 mg ir leidžiama kas 4 savaites – 2018 metais lapkričio mėnesį pasiekta remisija, tarpai tarp injekcijų padidinti iki 8 savaičių ir biologinė terapija pasiekus ligos remisiją nutraukta 2019 metais gegužės mėnesį (ligos epizodo gydymo trukmė – 1 metai).

Paskutinis ligos paūmėjimas pacientei prasidėjo 2020 metų liepos mėnesį ir pasireiškė tipiniu dilgėlinės bėrimu pūkslėmis įvairiose kūno vietose, niežuliu, deginimo pojūčiu bei akių vokų tinimu. Minėtiems simptomams slopinti pacientė varė iki 4 tablečių bilastino per dieną, tačiau pakankamo efekto nebuvo, todėl buvo vėl pradėtas gydymas omalizumabu 300 mg po oda kas 4 savaites. Praėjus 8 savaitėms nuo biologinės terapijos pradžios stebimas teigiamas efektas, oda be bėrimo elementų, tačiau šiek tiek jautri, niežti po plaukų dažymo ir po kontakto su prausikliais. Ligos aktyvumas nukrito nuo 36 balų pagal UAS7 skalę iki 0 balų (1 paveikslas).



1 paveikslas. I klinikinio atvejo dilgėlinės aktyvumo indeksas arba UAS7 (Urticaria Activity Score), pradėjus gydymą omalizumabu 300 mg. Injekcijos į poodį buvo atliekamos kas 4 savaites. Stebimas laipsniškas ligos simptomų lengvėjimas nuo biologinės terapijos pradžios, pasiekta ligos remisija.

Pacientė gydyta iki 2021 metų spalio mėnesio ir gydymas palaipsniui nutrauktas pasiekus ligos remisiją, prailginus tarpus tarp injekcijų iki 8 savaičių. Gydymo biologine terapija trukmė – 1 metai ir 3 mėnesiai. Rekomenduojama esant poreikiui gerti iki 4 tablečių bilastino per dieną, atsiradus gerklų edemai – epipen 0,3 ml. Ligos kontrolei rekomenduojama konsultacija pablogėjus būklei.

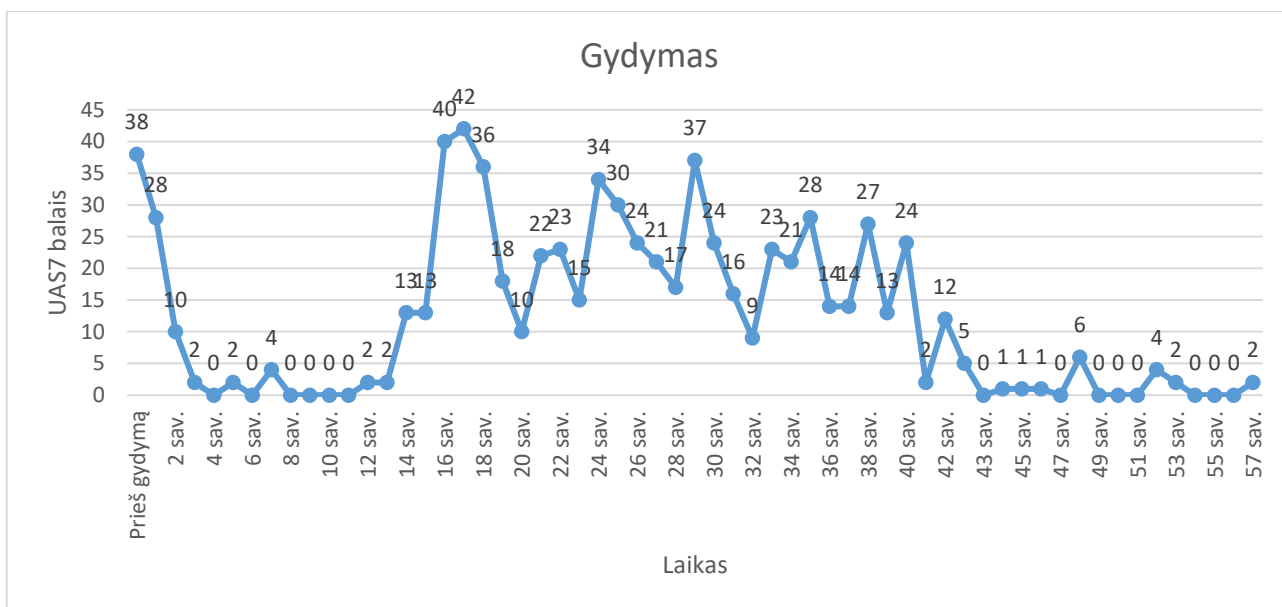
KLINIKINIO ATVEJO II APRAŠYMAS

42 metų pacientė, kuriai lėtinė dilgėlinė kartoja nuo 10 metų amžiaus ir paprastai pasireiškia bėrimu pūkšlėmis visame kūne, niežuliu, deginimo pojūčiu. Iš viso buvo maždaug 6 ligos epizodai, kurie trukdavo iki kelių metų ir būdavo gydomi stacionaruose, nes minėtų epizodų metu neretai pasireikšdavo gerklų bei lūpų edema.

2014-2015 metais, priešpaskutinio epizodo, pasireiškusio angioedema, bėrimu pūkšlėmis bei gerklų edemos požymiais, metu, buvo atliktas ASST, kuris buvo teigiamas, serumo suleidimo vietoje pūkšlė buvo didesnė nei neigiamos kontrolės suleidimo vietoje, todėl manoma, kad pacientės lėtinė dilgėlinė yra autoimuninės kilmės. Moteris buvo gydyta feksofenadinu 180 mg iki 4 tablečių per parą, montelukastu, daosinu, taip pat savaitei buvo paskirtas metilprednizolono 32 mg kursas dozę palaipsniui mažinant, atliktas kelių plazmaferezijų kursas – pasiekta ligos remisija.

2020 metų balandžio mėnesį pacientei prasidėjo paskutinis stiprus lėtinės autoimuninės dilgėlinės paūmėjimas, pasireiškęs bėrimu įvairios formos pūkšlėmis, kurios dažnai neišnykdavo per 24 valandas, bei angioedema įvairiose kūno vietose su gerklų edemos požymiais. Pacientė buvo gydoma bilastinu iki 4 tablečių per parą bei 5 dienų prednizolono 10 mg kursu, tačiau efekto nebuvo, pagal UAS7 skalę ligos aktyvumas vis tiek siekdavo apie 38 balus. Nuo 2020 metų balandžio mėnesio, nesant efekto gydant pirmo pasirinkimo metodais, buvo pradėta biologinė terapija omalizumabu. Po pirmos injekcijos praėjus dviem savaitėms dilgėlinės simptomai susilpnėjo, UAS7 būdavo iki 2-4 balų. Po ketvirtos gydymo omalizumabu savaitės vėl prasidėjo ligos paūmėjimas. Sisteminių reiškinių nebuvo. 2020 m. liepą biologinės terapijos fone paūmėjus dilgėlinei su angioedema, konsiliumo metu nuspręsta skirti plazmaferezijų kursą. Pagal lėtinės dilgėlinės diagnostikos algoritmą, kadangi pūkšlės truko ilgiau nei 24 valandas, pacientei buvo atlikta odos biopsija. Mikroskopiškai odos biopsija su epidermio atrofija, papilinėje dermoje negausi perivaskulinė limfocitinė infiltracija su negausiais eozinofilais, leukocitoklazijos požymiais, negausūs intersticiniai eozinofilai, kapiliarų sienelės edema. Diagnozė – urtikarinis odos vaskulitas. Po gydymo plazmaferezėmis efekto nebuvo, pakartotinai paskirtas trumpas sisteminių kortikosteroidų kursas (gėrė metilprednizoloną 32 mg 5 dienas), bėrimas bei tinimas

pasireiškėdavo kasdien, UAS7 skalė buvo iki 40 balų. Kadangi pacientei diagnozuotas normokomplementinis urtikarinis odos vaskulitas, ji buvo tirta dėl sisteminio vaskulito - jai buvo atlikti ANA ir ANCA tyrimai, ANA buvo neigiamas (titras 1:40), o ANCA teigiamas (titras 1:100), taip pat tirti komplemento C3, C4 komponentai, šlapimo tyrimas, kreatininas – normos ribose. Reumatologo konsultacijos metu duomenų už sisteminį vaskulitą nerasta. 2020 m. lapkritį omalizumabo dozė padidinta iki maksimalios – 600 mg kas 4 savaites, 2021 metais sausio mėnesį papildomai paskirtas dapsonas 50 mg/d. 2021 m. vasarį gautas teigiamas gydymo efektas, todėl omalizumabo dozė sumažinta iki 450 mg (nes pagal UAS7 ligos aktyvumas nukrito iki 0-6 balų), o po 1 metų 2022 metais vasario mėnesį sumažinta iki 300 mg kas 4 savaites (2 paveikslas).



2 paveikslas. II klinikinio atvejo dilgėlinės aktyvumo indeksas arba UAS7 (Urticaria Activity Score), pradėjus gydymą omalizumabu 300 mg. Injekcijos į poodį buvo atliekamos kas 4 savaites. Dinamikoje dilgėlinės aktyvumas mažėjo, po 4 savaičių gydymo efektas buvo maksimalus, tačiau po to vėl prasidėjo paūmėjimas, UAS7 pasiekė 40-42 balus. 18 savaitę buvo paskirtas plazmaferezinių kursas, trumpas sisteminių kortikosteroidų kursas, efekto nebuvo, UAS7 iki 40 balų. 30 savaitę omalizumabo dozė padidinta iki maksimalios 600 mg kas 4 savaites, pridėtas dapsonas. 45 savaitę omalizumabo dozė sumažinta iki 450 mg, nes stebėtas teigiamas gydymo efektas, UAS7 sumažėjo iki 0-6 balų.

Dapsoną pacientė vartojo 6 mėnesius (nuo 2021m. sausio iki liepos mėnesio). Buvo pasiekta ligos remisija, pacientė ilgą laiką visiškai nevartoja antihistamininių vaistų, vis dar tęsia gydymą omalizumabu 300 mg po oda kas 4 savaites.

APTARIMAS

Diagnostika

Diagnozuojant lėtinę spontaninę dilgėlinę yra iškeliami tokie tikslai: patvirtinti diagnozę; identifikuoti predisponuojančius veiksnius; aptikti susijusias būkles, kurios galimai modifikuoja ligos eigą; patikrinti dėl gretutinių ligų; identifikuoti pasekmes; nustatyti ligos eigos ir atsako į gydymą prognozes; stebėti ligos aktyvumą, poveikį paciento kasdieniam gyvenimui bei kontrolę (9).

Anamnezė

Svarbiausias dilgėlinės diagnostikos elementas yra detali anamnezė. Svarbu išsiaiškinti, kada liga prasidėjo, kokio tipo yra bėrimas, kaip išsidėsto pūkšlės kūne, kaip jos keičiasi dienos eigoje, po kiek laiko išnyksta bei kokie galimi jas sukeltantys veiksniai. Taip pat svarbu išsiaiškinti, ar pacientui pasireiškia angioedema ir kokie yra ją bei bėrimą pūkšlėmis lydintys simptomai – niežėjimas, skausmas, deginimo pojūtis ir panašiai. Paklausti paciento ar šeimoje buvo atopinių ligų, dilgėlinės atvejų. Kitas svarbus anamnezės elementas yra gretutinės ligos, tokios kaip alerginės, autoimuninės ligos, virškinamojo trakto sutrikimai, psichologinės problemos. Svarbu paklausti, kokius vaistus pacientas vartoja, kokios diagnostinės procedūros ir gydymas buvo skirtas anksčiau, kokie yra paciento mitybos įpročiai, žalingi įpročiai, darbo pobūdis. Dilgėline sergančio paciento klausimynas:

1. Ligos pradžia: prasideda labai staiga, per mažiau nei 2 valandas (šalčio prasideda per 2-5 minutes, karščio – per 5-10 minučių, saulės sukelta – per 2-10 minučių, fizinių pratimų sukelta – per 6-25 minutes), prasideda vėliau nei per 2 valandas (spaudimo dilgėlinė – per 4-8 valandas).
2. Bėrimų trukmė: mažiau nei 24 valandos (vandens ar saulės dilgėlinė, kurios bėrimai trunka mažiau nei 60 minučių, kontaktinė – trunka apie 2 valandas) arba daugiau nei 24 valandos (spaudimo sukelta dilgėlinė, kurios bėrimai trunka apie 24 valandas, UV sukelta – 2-3 dienas).
3. Pūkšlių dydis: 1-5 mm (cholinerginė, karščio, saulės sukelta dilgėlinė), didesnės nei 5 mm (šalčio, lėtinė autoimuninė dilgėlinė).
4. Pūkšlių forma.
5. Pūkšlių spalva: daugumai dilgėlinės bėrimo atvejų būdinga eritemiška spalva, tačiau kartais pasitaiko ir gelsva, rusvai raudona, melsva (būdinga vaskulitui), balkšva.
6. Pūkšlių pasiskirstymas kūne: lokalizuotas pasiskirstymas (spaudimo, saulės dilgėlinė), generalizuotas (cholinerginė). Saulės, šalčio bei karščio dilgėlinei dažniausiai yra būdingas bėrimas tose vietose, kurios yra paveikiamos provokuojančio veiksnio. Spaudimo dilgėlinė įprastai paveikia pėdas, rankas, sėdmenis, pečius.

7. Kokie yra ligos epizodo pirmieji simptomai: šalčio dilgėlinė dažniausiai prasideda eritema, edema bei niežuliu, po to atsiranda dilgėlinės bėrimas, dermografinė dilgėlinė prasideda pūkšlėmis ir eritema, nors galima įvairi pradžia.
8. Susijusi angioedema: angioedemos požymiai yra staigus gilesnių odos sluoksnių, poodžio arba gleivinės paburkimas, kuris labiau pasireiškia skausmu, nei niežuliu ir dažniausiai trunka ilgiau nei pūkšlės, kartais net iki 72 valandų. Gali būti lokalizuota arba generalizuota, gali pasireikšti virškinimo sutrikimo simptomais (labiau būdinga PAE, nei dilgėlinei). 50% atvejų angioedema pasireiškia galūnėse, kartais dėl patinimo pasireiškia sunkumas vaikščioti, o retais atvejais gali komplikuotis net kompartmento sindromu. Dažnai angioedema pasireiškia veido (lūpų, akių vokų) srityje.
9. Pažeidimus lydintys simptomai: niežulys, skausmas, deginimas. Pūkšlėms labiau būdingas niežulys, o angioedemai – skausmo bei deginimo pojūčiai (10). Taip pat kai kurie pacientai prieš pasireiškiant angioedemai pajaučia tam tikrų prodromo reiškinių, tokių kaip lokalizuotas dilgčiojimas, veržimo jausmas odoje, nuovargis, bendras silpnumas, nuotaikos pokyčiai, suirzimas, pykinimas, troškulys, hiperaktyvumas ir panašiai (11).
10. Asmeninė paciento ir šeiminė anamnezė, susijusi su atopinėmis ligomis: alerginė astma, rinitas, kontaktinės alergijos.
11. Faktorai, kurie provokuoja dilgėlinės atsiradimą/paūmėjimą:
 - Fiziniai faktoriai: šaltis, karštis, saulė, vanduo, spaudimas, vibracija, fiziniai pratimai. Kai kurios chirurginės manipuliacijos, tokios kaip implantai, intrauterinės spirалės.
 - Infekcijos: galima įtarti ryšį, kai išgydžius infekciją, dilgėlinės simptomai išnyksta. Toks ryšys pasitaiko maždaug 6% lėtinės dilgėlinės atvejų. Identifikuoti etiologiniai faktoriai yra bakterijos (streptokokai, stafilokokai, *Helicobacter pylori*), virusai (hepatito B ir C, citomegalovirusas, norovirusas), parazitai bei grybai.
 - Tiesioginis kontaktas: lateksas, nikelis, naminiai gyvūnai, kvėpalai.
 - Vaistai: NVNU.
12. Dienos ir nakties variacijos: lėtinės dilgėlinės atveju niežulys įprastai paūmėja naktį, dažnai trikdo miegą ir pagerėja prabudus.
13. Psichosomatinės ir psichiatrinės ligos: dažniausiai pasireiškia nerimas ir depresija, taip pat dėl sutrikusio miego gali sumažėti produktyvumas.

14. Virškinimo sistemos skundai: pacientams, turintiems dispepsijos simptomų, reikia atlikti įprastinį H. Pylori tyrimą ir gydyti tik pagal gydymo gairėse šiuo metu nurodytas rekomendacijas, nors H. Pylori panaikinimas neturi pastebimo poveikio lėtinės spontaninės dilgėlinės pasireiškimui.
15. Santykis su menstruacijų ciklu: kai kurios retos dilgėlinės formos yra susijusios su menstruacijų ciklu ir pasireiškia 7-10 dienų prieš prasidedant ciklui. Taip pat bėrimas 1-2 mm dydžio pūkslėmis, susijusiomis su strijomis, pilvo srityje kartais pasireiškia trečiojo nėštumo trimestro metu bei pogimdyviniu laikotarpiu.
16. Rūkymo įpročiai: rūkymas gali pabloginti lėtinės dilgėlinės eigą.
17. Darbo pobūdis: ypač pažeidžiamos gyventojų grupės yra sveikatos priežiūros darbuotojai, kirpėjai bei maisto pramonės darbuotojai (10).
18. Ankstesnės diagnostikos procedūros bei jų rezultatai: patikra dėl piktybinių susirgimų bandant identifikuoti dilgėlinės priežastis įprastai nėra rekomenduojama, nes nėra pakankamai įrodymų apie šių būklių ryšį (2). 20% lėtinės spontaninės dilgėlinės atvejų yra susiję su padidėjusiu skydliaukės autoantikūnų kiekiu ir sunkesne bei ilgesne jos eiga (10).

Fizinis ištyrimas

Lėtinės spontaninės dilgėlinės atveju rekomenduojama atlikti bendrą kraujo tyrimą, CRB arba ENG, nevirtoti vaistų, kurie, remiantis anamneze, galimai sukelia ar paūmina dilgėlinę (pavyzdžiui, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo), bendrą IgE ir Ig-anti-TPO (9). Rutininiai tyrimai nerekomenduojami, tačiau atliekant tolesnį tyrimą remiantis paciento anamneze galima atlikti H. Pylori tyrimą, odos dūrio mėginius dėl 1 tipo padidėjusio jautrumo reakcijų maistui, 3 savaitių dietą be pseudoalergenų, iširti skydliaukės hormonų pokyčius ir autoantikūnus, ASST, pagal poreikį - odos biopsiją. Jeigu yra įtariamas navikas dėl staigaus svorio kritimo ar panašių simptomų, pacientas tiriamas dėl onkologinių susirgimų, nors rutiniškai toks tyrimas nėra rekomenduojamas, nes nėra pakankamai įrodymų apie dilgėlinės ir onkologinių ligų ryšį (2).

- Imunoglobulinų kiekio nustatymas: lėtinės spontaninės dilgėlinės pacientai linkę turėti didesnius IgE kiekius ir tai yra siejama su autoalergine dilgėline, kuri labai gerai ir greitai atsako į gydymą omalizumabu (6).
- H. Pylori tyrimas: šios bakterinės infekcijos metu padidėja skrandžio gleivinės pralaidumas ir tai padidina alergenų poveikį virškinamajame trakte. Manoma, tačiau dar neįrodyta, jog dilgėline sergantys pacientai gali turėti H. Pylori bakterijai specifinių IgE (12).

- Skyd liaukės hormonai ir autoantikūnai: 5-34% pacientų, sergančių lėtine dilgėline, turi anti-tirodinių antikūnų ir dar 5-10% lėtinės dilgėlinės pacientų turi kliniškai arba biocheminių rodiklių pokyčiais pasireiškiančią skyd liaukės ligą (13).
- ASST: teigiamas ASST mėginys yra susijęs su sunkesne dilgėlinės eiga - didesniais UAS7 balais lyginant su pacientais, kurių ASST mėginio rezultatas buvo neigiamas. Taip pat ASST teigiamiems pacientams dažniau pasireiškia angioedema ir dažniau randama skyd liaukės autoantikūnų. Šis tyrimas dažniausiai yra atliekamas siekiant patikslinti autoimuninę ligos kilmę (14).
- IgG autoantikūnų nustatymas – IgG anti-IgE ir IgG anti-FceRI autoantikūnai randami 49,2% lėtinės dilgėlinės pacientų (7).
- Bazofilų aktyvacijos testas: tėkmės citometrijos būdu yra vertinama periferinio kraujo bazofilų aktyvacija, kuri yra pagrįsta bazofilų aktyvacijos žymenų ekspresijos pokyčiais, paveikus juos specifiniu alergenu (lėtinės dilgėlinės atveju – paciento serumu). Po stimuliacijos specifiniu antigenu (paciento serumu) stebima CD63 ir CD203c žymenų ekspresija bazofilų paviršiuje, rodanti šių ląstelių aktyvaciją. Tai nurodo funkcinį autoantikūnų buvimą. Tačiau, kadangi šis kraujo tyrimas yra atliekamas tik didesnėse mokslinėse laboratorijose, autoimuninės dilgėlinės diagnozė kasdienėje praktikoje remiasi tik ASST. Pacientai, kurių ASST ir bazofilų aktyvacijos testai yra teigiami, serga sunkesne lėtinės spontaninės dilgėlinės forma pagal UAS7 skalę ir gydymui yra linkę vartoti daugiau antihistamininių vaistų (7,15).

Remiantis EAACI rekomendacija, auksiniu standartu diagnozuojant lėtinę autoimuninę dilgėlinę yra laikomi 3 tyrimai: teigiamas bazofilų aktyvacijos testas (rodo aktyvumą *in vitro*), teigiamas ASST (rodo aktyvumą *in vivo*), bei teigiamas IgG funkcinį autoantikūnų anti-IgE ir/arba anti-FceRI tyrimas (rodo antikūnų specifiškumą) (7). Tačiau, kaip ir minėta anksčiau, praktikoje diagnozuojant šią ligą yra naudojamas tik ASST, nes minėti kraujo tyrimai yra atliekami tik didžiosiose mokslinėse laboratorijose ir kol kas nėra prieinami kasdienėje praktikoje.

Diferencinė diagnostika

Lėtinę dilgėlinę reikėtų diferencijuoti nuo urtikarinio vaskulito, odos mastocitozės kurių pagrindinis mediatorius – histaminas), įgimtų arba įgytų autouždegiminių sindromų, ne putliųjų ląstelių degranuliacijos ir ne histamino sukeltos angioedemos, pavyzdžiui, paveldimos arba įgytos angioedemos, kurią sąlygoja komplemento C1 inhibitoriaus stygius arba funkcijos sutrikimas. Šių ligų išsivystymo mechanizmas yra kitoks, nei lėtinės spontaninės dilgėlinės, pagrindinis jų mediatorius - bradikininas.

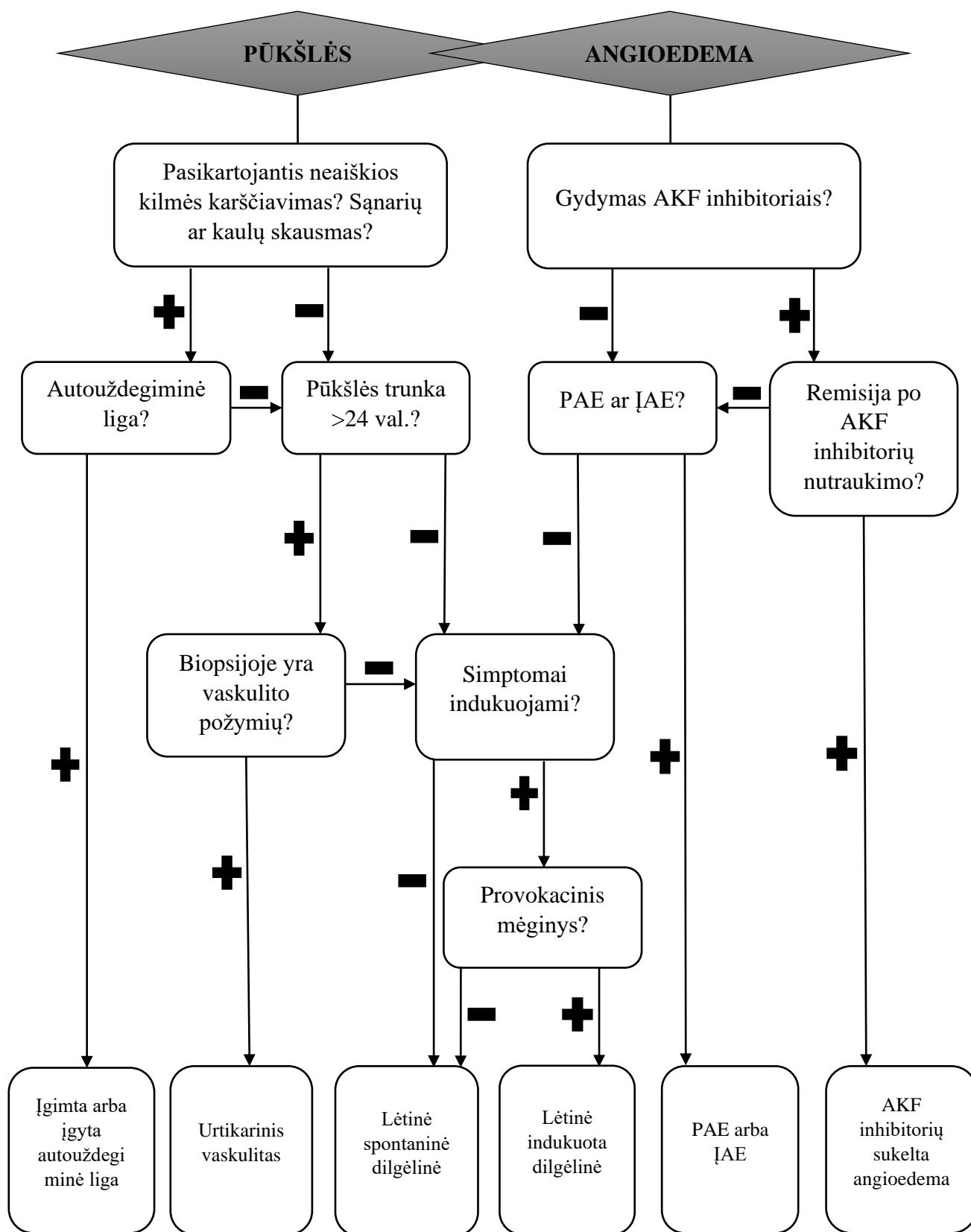
Taip pat bėrimas pūkšlėmis arba angioedema gali bŭti vienas iš kai kurių sindromų požymių, todėl svarbu ją tinkamai diferencijuoti (2).

Pacientams, kuriems pasireiškia bėrimas pūkšlėmis ir/arba angioedema, turi bŭti atmestas urtikarinis vaskulitas (šių ligų simptomai yra panašūs, panašus odos pažeidimų pobŭdis, tačiau yra tam tikrų skirtumų (1 lentelė), kuriuos svarbu identifikuoti, nes tuomet skiriasi gydymo strategija) ir autouždegiminės ligos, tokios kaip Schnitzler sindromas ar su kriopirinu-asocijuotas periodinis sindromas (CAPS, angl. *cryopyrin-associated periodic syndrome*). Kuomet pasireiškia išskirtinai tik angioedema, diferencijuoti reikėtų su AKF inhibitorių sukelta angioedema bei paveldima angioedema, sukelta C1 inhibitoriaus stokos ar sutrikusios funkcijos (3 paveikslas). Taigi, pacientų, sergančių lėtine spontanine dilgėline, diferencinė diagnostika remiasi jų anamneze ir bėrimų apžiūra, o priežastis padeda išsiaiškinti pagrindiniai fiziniai tyrimai (CRB arba ENG, bendras kraujo tyrimas, biocheminiai tyrimai) ir specifiniai tyrimai (ASST, indukuotų dilgėlinių testai) (9).

1 lentelė: dilgėlinės ir urtikarinio vaskulito diferencinė diagnostika.

Požymiai	Dilgėlinė	Urtikarinis vaskulitas
Dažnis: ūmi ar lėtine eiga?	Ūmi>lėtine	Ūmi<lėtine
Skausmas ir/ar deginimas	-	+
Niežulys	+	+/-
Kiekvieno bėrimo elemento pasireiškimo trukmė	<24 valandos	>24 valandos
Angioedema	+/-	+/-
Sisteminiai simptomai ¹	-	+
Sumažėję kraujo komplemento komponentų kiekiai	-	+(50% atvejų)
Leukocitoklastinis vaskulitas odos biopsijoje ²	-	+
Gretutinė liga	-(retai)	+(>20% atvejų) ³
Antihistamininių vaistų efektyvumas	+/-	-

-: paprastai nėra/nepasireiškia; +: dažnai yra/pasireiškia; ¹ pavyzdžiui: sąnarių skausmas, karščiavimas, pilvo skausmas; ² požymiai: eritrocitų ekstravazacija, vaskulinė ir perivaskulinė polimorfonuklearinių leukocitų su leukocitoklazija infiltracija ir/arba kraujagyslių sienėlių fibrinoidinė nekrozė; ³ dažniausiai sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) – 11%, piktybinės ligos – 7% ir lėtinis hepatitas C – 3% (16).



3 paveikslas. Dilgėlinės diagnostikos algoritmas. PAE – paveldima angioedema, sukelta C1 inhibitoriaus stokos arba sutrikusios funkcijos; ĮAE – įgyta angioedema (2,9).

Ligos aktyvumo, poveikio ir kontrolės įvertinimas

Lėtinės spontaninės dilgėlinės aktyvumo, poveikio kasdieniam gyvenimui bei gydymo veiksmingumo įvertinimas remiasi klinikiniais bei laboratoriniais rodikliais, taip pat įvairiomis skalėmis ir klausimynais: dilgėlinės aktyvumo vertinimas (UAS7, angl. *urticaria activity score*), angioedemos aktyvumo vertinimas (AAS, angl. *angioedema activity score*), lėtinės dilgėlinės gyvenimo kokybės klausimynas (CU-Q2oL, angl. *the chronic urticaria quality of life questionnaire*), angioedemos gyvenimo kokybės klausimynas (AE-QoL, angl. *the angioedema quality of life questionnaire*), dilgėlinės kontrolės testas (UCT, angl. *urticaria control test*), angioedemos kontrolės testas (AECT, angl. *angioedema control test*). Lėtinės spontaninės dilgėlinės aktyvumą reikėtų įvertinti tiek pirmo vizito, tiek visų kitų vizitų metu.

Spontaninės dilgėlinės aktyvumas pagal UAS7 skalę nustatomas pagal išbėrimo pobūdį (pūkšlių kiekį) ir niežėjimo intensyvumą. Pacientas vieną kartą per dieną nuo 0 iki 3 balų įvertina per 24 valandas pasireiškusias pūkšles ir nuo 0 iki 3 įvertina paros niežulio intensyvumą (2 lentelė). Savaitės ligos aktyvumas apskaičiuojamas sudedant kiekvienos dienos balus (9).

2 lentelė: Dilgėlinės aktyvumo vertinimas (UAS7, angl. *urticaria activity score*).

Balai	Pūkšlių kiekis/intensyvumas	Niežulys
0	Nėra	Nėra
1	Mažas intensyvumas (<20 pūkšlių per 24 val.)	Nedidelis (nevarginantis)
2	Vidutinis intensyvumas (20-50 pūkšlių per 24 val.)	Vidutinis (varginantis, bet netrukdo kasdienei veiklai ir miegui)
3	Didelis intensyvumas (>50 pūkšlių per 24 val.) arba didelės susiliejančios pūkšlės	Stiprus (varginantis, trukdo kasdienei veiklai arba miegui)

Sudedami vienos savaitės kiekvienos paros balai nuo 0 iki 6 balų, maksimali savaitės balų suma – 42 (2,9).

Gydymas

Lėtinės spontaninės autoimuninės dilgėlinės gydymo tikslas yra gydyti ligą kuo efektyviau ir saugiau tol, kol ji išnyks, pasiekti visišką gydymo kontrolę ir normalizuoti gyvenimo kokybę. Taip pat svarbu, jeigu įmanoma, pašalinti ligos priežastis, vengti ją sukeliančių faktorių, indukuoti toleranciją,

taip sumažinant ligos aktyvumą bei pasitelkti farmakologinį gydymą siekiant užkirsti kelią putliųjų ląstelių mediatorių išsiskyrimui. Gydymo procesui yra ypač svarbus paciento konsultavimas ir nuolatinis ligos eigos monitoravimas – tai galima atlikti pacientui pildant UAS7 skalę. Pagal ją yra nustatomas lėtinės spontaninės dilgėlinės eigos sunkumas:

1. Sunki eiga: 28-42 balų.
2. Vidutinio sunkumo eiga: 16-27 balų.
3. Lengva eiga: 7-15 balų.
4. Gerai kontroliuojama: 1-6 balų (9).

Ligos priežasčių ir provokuojančių faktorių identifikavimas bei vengimas

Lėtinės spontaninės dilgėlinės priežasčių ir provokuojančių faktorių pilnai išvengti ar eliminuoti dažniausiai nepavyksta, kadangi dažniausiai ją sukelia I ir II tipo autoimuniniai mechanizmai. Gydant medikamentiniam gydymui atsparią lėtinę spontaninę dilgėlinę, kai yra nustatomi autoantikūnai, funkcinių autoantikūnų pašalinimas plazmaferozės būdu gali būti veiksmingas, tačiau gydymo efektas yra laikinas, o patirtis ir įrodymų lygis yra žemas (2,9). Sergant šia liga ir vengiant nespecifinių ligos trigerių, tokių kaip stresas ar nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), galima palengvinti ligos paūmėjimus bei pagerinti gyvenimo kokybę (9). Tais atvejais, kai ligos priežastimi yra vaistai, jų vartojimas būtinai turi būti nutrauktas arba jie turi būti pakeisti kitos grupės vaistais. Vaistai gali būti tiek dilgėlinės priežastimi, tiek jos eigą sunkinančiu faktoriumi (2).

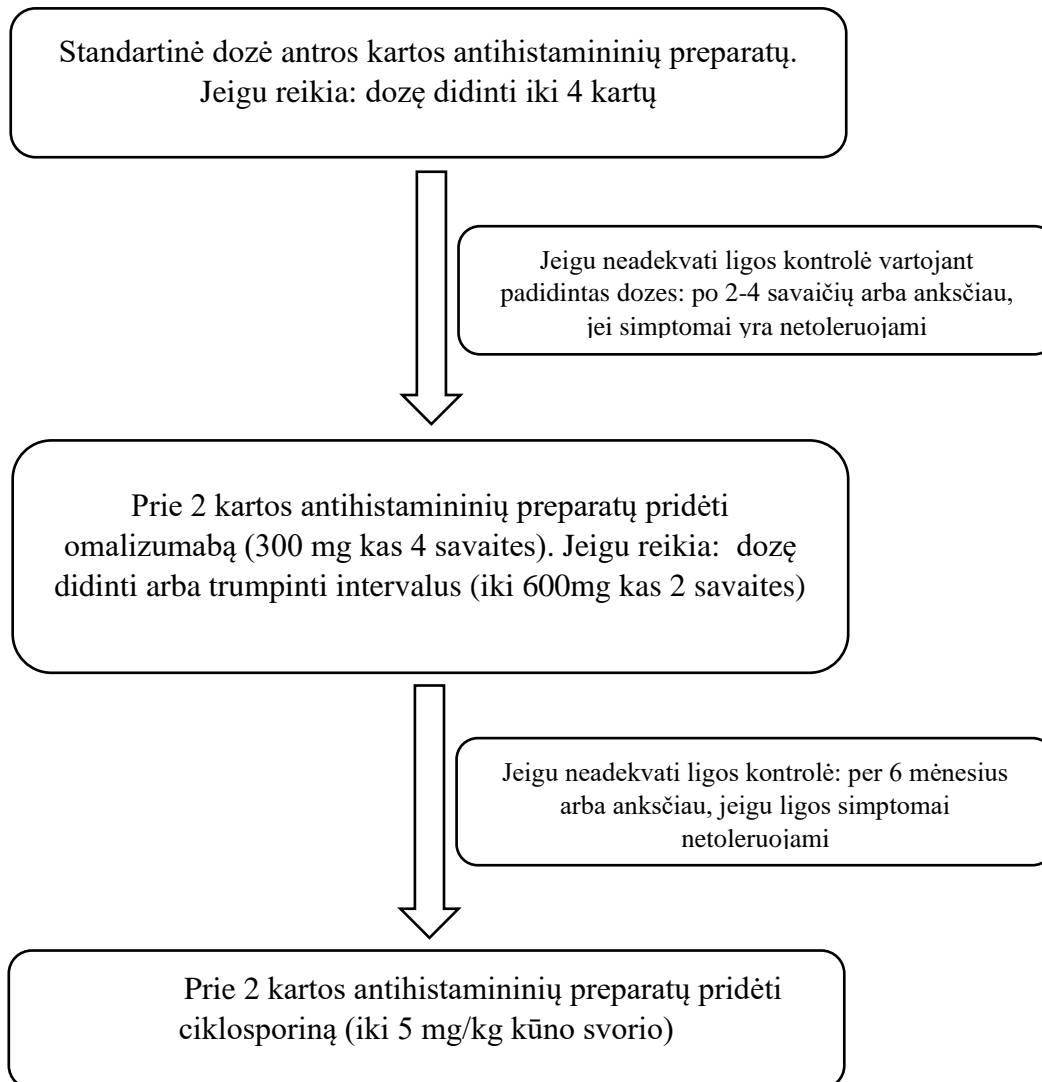
Taip pat yra įrodyta, jog lėtinė spontaninė dilgėlinė yra susijusi su kai kuriomis infekcinėmis ir uždegiminėmis ligomis, todėl yra svarbus adekvatus jų gydymas. Iš infekcijų dažnai indukuoti dilgėlinę gali H. pylori infekcija, kurios metu padidėja skrandžio gleivinės pralaidumas ir tai padidina alergenu poveikį virškinamajame trakte ir yra manoma, tačiau neįrodyta, kad dilgėline sergantys pacientai turi H. pylori bakterijai specifinių IgE (2,12,17). Kitos infekcijos, turinčios įtakos dilgėlinei – bakterijų sukeltas nazofaringitas, sinusitas, parazitų, pirmuonių infekcijos, lėtinės uždegiminės ligos (gastritas, refliuksinis ezofagitas, tulžies pūslės ir jos latakų uždegimas, tačiau jos taip pat gali būti gretutinės ligos, nedarančios įtakos ligos eigai (2).

Medikamentinis gydymas

Medikamentinio gydymo taikiniu yra putliųjų ląstelių mediatoriai, tokie kaip histaminas, arba aktyvatoriai, tai yra autoantikūnai. Šio simptominio gydymo galutinis tikslas yra panaikinti ligos simptomus ir pasiekti ligos kontrolę skiriant veiksmingiausią mažiausią vaistų dozę. Norint pasiekti šio

tikslo, medikamentinis gydymas turi būti pastovus, pavyzdžiui, antros kartos antihistamininiai preparatai, siekiant bėrimų ir angioedemos prevencijos, turi būti naudojami kasdien, o ne pagal poreikį (2,9).

Lėtinės dilgėlinės gydymas yra pakopinis, būklei pablogėjus naudojantis žemesne pakopa ir būklei pagerėjus – aukštesne adekvačiais laiko intervalais. Dilgėlinės gydymo algoritmas pavaizduotas 4 paveiksle.



4 paveikslas. Dilgėlinės gydymo algoritmas. Pirmosios gydymo pakopos metu reikėtų svarstyti apie paciento nukreipimą pas specialistą. Antroji ir trečioji gydymo pakopa turėtų būti atliekama prižiūrint gydytojui specialistui (2,9).

Pirmoji gydymo pakopa. Pirmo pasirinkimo vaistai sergant lėtine spontanine dilgėline yra antros kartos antihistamininiai preparatai, kurie yra H1 receptorių antagonistai ir nesukelia sedacijos. Šie vaistai

yra saugūs (tikėtinas nepageidaujamas poveikis yra minimalus) ir rekomenduojama juos vartoti be pertraukos ilgą laiką, nes tuomet pasiekiami geresnė ligos kontrolė ir paciento gyvenimo kokybė, nei juos skiriant pagal poreikį (epizodiškai). Skiriant antros kartos antihistamininius preparatus (tokius kaip bilastiną, cetiriziną, desloratadiną, ebastiną, fexofenadiną, levocetiriziną, loratadiną, rupatadiną) standartinėmis dozėmis ir nesant gydymo efekto rekomenduojama didinti dozę iki keturių kartų, skirtingų vaistų su skirtinga chemine sudėtimi vartoti vienu metu nerekomenduojama. Jeigu vartojant padidintas vaisto dozes ligos kontrolė nėra adekvati, reikėtų pradėti antros pakopos gydymą po 2-4 savaičių gydymo antihistamininiais preparatais arba anksčiau, jeigu ligos simptomai yra netoleruojami. Pirmos kartos antihistamininiai preparatai ilgėlinei gydyti nerekomenduojami, nes sukelia nepageidaujamą anticholinerginį ir sedacinį poveikį. (2,9).

Antroji gydymo pakopa. Šios pakopos gydymą gali skirti tik gydytojas specialistas (alergologas ir klinikinis imunologas, vaikų alergologas arba dermatovenerologas). Esant antihistamininiams vaistams atspariai lėtinei spontaninei ilgėlinei, pradedamas gydymas omalizumabu 300 mg kas 4 savaites (tai yra rekomenduojama pradinė dozė, ji nėra priklausoma nuo IgE koncentracijos kraujyje) kartu su antros kartos antihistamininiais vaistais. Omalizumabas yra efektyvus ir saugus, jis stabdo bėrimo pūkšlėmis ir angioedemos vystymąsi, ženkliai pagerina pacientų gyvenimo kokybę, yra tinkamas ilgalaikiam gydymui, veiksmingai gydo recidyvus po gydymo nutraukimo (2,9). Gydymą reikėtų tęsti tol, kol liga pasibaigia, yra pasiekama pilna simptomų kontrolė bei liga pasidaro stabili ir be gydymo (18). Gydymo omalizumabu veiksmingumas vertinamas kas 3-6 mėnesius. Jei nėra tinkamo gydymo efekto gydant standartine omalizumabo doze, galima ją didinti arba/ir trumpinti intervalus tarp injekcijų iki 600 mg kas 2 savaites. Jeigu vis tiek nėra adekvačios ligos kontrolės per 6 mėnesius arba anksčiau, jei ligos simptomai netoleruojami, tuomet pradėti trečiosios pakopos gydymą (2,9).

Omalizumabo (anti IgE vaisto) veikimo mechanizmas: sumažėja IgE koncentracija, sumažėja IgE receptorių ant putliųjų ląstelių, sumažėja putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliacija, išnyksta bazopenija, pagerėja bazofilų IgE receptoriaus funkcija, sumažėja anti- FcεRI ir anti-IgE IgG antikūnų aktyvumas, sumažėja IgE klasės autoantikūnų (19).

Atsako į gydymą omalizumabu vertinimas:

- Greitas atsakas: per 4-6 savaites.
- Lėtas atsakas: per 12-16 savaičių.
- Pilnas atsakas: UAS7=0, ilgėlinė ir angioedema išnyksta, nebereikalingas medikamentinis gydymas.

- Geras atsakas: UAS7=1-6 balų.
- Dalinis atsakas: UAS7=7-15 balų.
- Gydymas be atsako: UAS7 skalė be pokyčių arba >16 balų (19).

Gydymo omalizumabu atsako vertinimas pagal UAS7 skalę ir tolesnio gydymo skyrimas:

1. Pacientas, kurio gydymas neefektyvus – po 3-6 gydymo mėnesių UAS7>16 balų. Didinti omalizumabo dozę arba mažinti laiko intervalus tarp injekcijų ir pakartotinai vertinti ligos aktyvumą dar po 3 mėnesių. Jei nėra atsako – gydymą omalizumabu nutraukti, pradėti 3 pakopos gydymą.
2. Pacientas, kurio gydymas yra iš dalies efektyvus – po 3-6 gydymo mėnesių UAS7=7-15 balų. Didinti omalizumabo dozę arba mažinti laiko intervalus tarp injekcijų ir pakartotinai vertinti ligos aktyvumą dar po 3 mėnesių. Jei nėra atsako – gydymą omalizumabu nutraukti, pradėti 3 pakopos gydymą.
3. Pacientas, kurio gydymo atsakas yra geras – po 3-6 gydymo mėnesių UAS7=1-6 balų. Mažinti omalizumabo dozę arba didinti laiko intervalus tarp injekcijų ir pakartotinai vertinti ligos aktyvumą po 3-6 mėnesių. Jei liga pradeda vėl blogėti – grįžti prie pradinės omalizumabo dozės, pakartotinai vertinti pacientą dar po 3-6 mėnesių. Taip pat jeigu paciento atsakas į gydymą yra geras, galima dozės nemažinti ir laiko intervalų tarp injekcijų nedidinti, o pakartotinai įvertinti pacientą dar po 6 mėnesių.
4. Pacientas, kurio atsakas į gydymą yra pilnas – po 3-6 gydymo mėnesių UAS7=0 balų. Mažinti omalizumabo dozę arba didinti laiko intervalus tarp injekcijų ir pakartotinai vertinti ligos aktyvumą po 3-6 mėnesių. Jei liga pradeda vėl blogėti – grįžti prie pradinės omalizumabo dozės, pakartotinai vertinti pacientą dar po 3-6 mėnesių (19).

Trečioji gydymo pakopa. Ciklosporinas, kuris priklauso imunosupresantams ir vidutiniškai slopina mediatorių išsiskyrimą iš putliųjų ląstelių ir bazofilų, skiriamas kartu su antros kartos antihistamininiais vaistais, jei antros pakopos gydymas nėra veiksmingas (gydymą skiria gydytojas specialistas, dozė – iki 5 mg/kg kūno svorio). Ciklosporino skyrimo sergant lėtine dilgėline nėra šio vaisto vartojimo apraše (angl. *off-label*). Taip pat jis negali būti rekomenduojamas standartiniam lėtinės spontaninės dilgėlinės gydymui, nes dažnai sukelia nepageidaujamų reiškinių, tačiau atsižvelgiant į ilgalaikio vartojimo naudos ir rizikos santykį, jis yra saugesnis nei gliukokortikoidai (2,9).

Kiti gydymo metodai. Visi gydymo metodai, nepaminėti lėtinės dilgėlinės gydymo algoritme (4 paveikslas), yra paremti žemu įrodymų lygmeniu (klinikinių tyrimų, pagrindžiančių jų skyrimą, nėra arba jų nedaug), tačiau, prižiūrint gydytojui specialistui ir atsižvelgiant į paciento individualų klinikinį kontekstą, jie taip pat gali būti skiriami. Lėtinės autoimuninės dilgėlinės paūmėjimus galima gydyti trumpu sisteminių kortikosteroidų kursu – 20-50 mg/dieną prednizolono iki 10 dienų dozę palaipsniui mažinant. Tai sutrumpina ligos trukmę ir sumažina jos aktyvumą. Taip pat ligą galima gydyti leukotrienų receptorių antagonistais. Jų veiksmingumo įrodymų lygis yra žemas, bet geriausias iš jų – montelukastui.

Gana plačiai yra naudojamas gydymas antidepresantais - doksepinu, kuris turi antihistamininių savybių, dieta be pseudoalergenų, pavyzdžiui, sumažinto histamino kiekio dieta. Kiek rečiau naudojami gydymo metodai yra H₂ receptorių antagonistai (ranitidinas), imunosupresinis gydymas metotreksatu, sulfonai – sulfosalazinas, dapsonas (kuris taip pat naudojamas gydyti urtikariniam vaskulitui), antikoagulantai (varfarinas), antifibrinolitikai (traneksaminė rūgštis), imunomoduliacinis gydymas intraveniniu imunoglobulinu ar plazmaferezėmis, gydymas autologiniu krauju/serumu, hidroksichlorokvinu, taip pat psichoterapija. Retai naudojami metodai yra antikoagulantu heparinu, imunosupresinis gydymas ciklofosfamidu, rituksimabu ar takrolimu, gydymas vitaminu D, interferonu alfa, mirtazepinu, miltefosinu, tumoro nekrozės faktoriaus alfa antagonistais (anti-TNF-alfa).

Imunomoduliacinė terapija gali būti skiriama specializuotuose centruose tiems pacientams, kurie serga įprastiniam gydymui pagal algoritmą atsparia sunkia lėtine dilgėline. Jiems gali būti taikomas gydymas intraveniniu žmogaus imunoglobulinu, tumoro nekrozės faktoriaus antagonistais (anti-TNF-alfa) kaip paskutinis gydymo pasirinkimas. Kitas metodas, kuris gali būti vertingas gydant įprastiniam gydymui atsparias lėtinės dilgėlinės formas, yra fototerapija, kuri sumažina putliųjų ląstelių skaičių dermoje. 1-3 mėnesius yra skiriama ultravioletinių (UV) spindulių apšvita kartu su antihistamininiais preparatais (2,9).

Urtikarinis vaskulitas

Urtikarinis vaskulitas yra reta klinikinė patologija, kuriai yra būdingi lėtiniai arba pasikartojantys dilgėlinės tipo odos pažeidimo epizodai (edemiškos plokštelės ir pūkšlės). Vizualiai šiuos odos pokyčius gali būti sunku atskirti nuo lėtinės spontaninės dilgėlinės sukeltų pažeidimų (urtikarinio vaskulito ir lėtinės dilgėlinės diferencinė diagnostika pavaizduota 1 lentelėje). Tačiau urtikarinis vaskulitas skiriasi tuo, kad atskiri bėrimo elementai išlieka ilgiau nei 24 valandas ir išnykę gali palikti hiperpigmentaciją (dėl hemosiderino depozicijos). Ši liga dažnai yra idiopatinė, tačiau yra siejama su autoimuninėmis jungiamojo audinio ligomis, kai kuriais vaistais, infekcijomis, piktybiniais navikais.

Urtikarinio vaskulito diagnostika remiasi leukocitoklastinio vaskulito požymiais histopatologiniame tyrime, tačiau jie nevisada yra aptinkami. Praktikoje pirmo pasirinkimo gydymo metodai (ypač esant lengvai ligos eigai) yra dapsonas, kolchicinas ir hidrochlorkvinas. Sunkesniais atvejais – imunosupresantai, tokie kaip metotreksatas, mikofenolato mofetilis, azatioprinas, ciklosporinas ar kortikosteroidai. Taip pat gydymui atspariems atvejams pradėta taikyti biologinė terapija omalizumabu, rituksimabu, interleukino-1 inhibitoriais (20,21).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Lėtinė dilgėlinė yra dažna gyvenimo kokybę trikdanti liga.
2. 30-40 % lėtinės dilgėlinės atvejų yra autoimuniniai, jų kilmę padeda nustatyti ASST. Autoimuninė dilgėlinės kilmė dažnai nurodo sunkesnę ligos eigą.
3. UAS7 skalė yra patogus įrankis dilgėlinės aktyvumui ir sunkumui įvertinti, taip pat sekti gydymo efektyvumą bei ligos kontrolę.
4. Urtikarinis vaskulitas yra pagrindinė būklė, su kuria reikia diferencijuoti dilgėlinę.
5. Biologinė terapija omalizumabu yra veiksmingas ir saugus metodas sunkiai dilgėlinei gydyti. Taip pat šis metodas gali būti veiksmingas gydant ir urtikarinį vaskulitą.
6. Rekomendacijos:
 - Visiems lėtine dilgėline sergantiems pacientams patartina atlikti ASST, siekiant numatyti dilgėlinės kilmę ir sunkumą.
 - Pacientams, kuriems bėrimas pūkslėmis išlieka ilgiau nei 24 valandas, rekomenduojama odos biopsija, siekiant diferencijuoti nuo urtikarinio vaskulito.
 - Biologinė terapija omalizumabu gali būti naudinga tiek sunkios dilgėlinės, tiek urtikarinio vaskulito gydymui.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol. 2010 m. gruodžio;35(8):869–73.
2. Dilgelines-diagnostikos-ir-gydymo-rekomendacijos-atnaujintos.pdf [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 21 d.]. Adresas: <https://www.alergologudraugija.lt/assets/Uploads/Dilgelines-diagnostikos-ir-gydymo-rekomendacijos-atnaujintos.pdf>
3. Diseases of the Skin | Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 8e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 21 d.]. Adresas:

<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=198221198&bookid=2468#198221405>

4. Chapter 20. Dermatopathology | Pathology: The Big Picture | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 21 d.]. Adresas: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=41568303&bookid=499#41573254>
5. Jankowska-Konsur A, Reich A, Szepietowski J. Clinical characteristics and epidemiology of chronic urticaria: a nationwide, multicentre study on 1091 patients. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. 2019 m. balandžio;36(2):184–91.
6. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 m. birželio;139(6):1772-1781.e1.
7. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, ir kt. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013 m. sausio;68(1):27–36.
8. The impact of chronic urticaria on the quality of life - O'DONNELL - 1997 - *British Journal of Dermatology* - Wiley Online Library [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 21 d.]. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2133.1997.d01-1168.x>
9. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, ir kt. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 m. kovo;77(3):734–66.
10. Cherrez-Ojeda I, Robles-Velasco K, Bedoya-Riofrío P, Schmid-Grendelmeier P, Cherrez S, Colbatzky F, ir kt. Checklist for a complete chronic urticaria medical history: an easy tool. *World Allergy Organ J*. 2017 m. spalio 3 d.;10(1):34.
11. Urticaria and Angioedema - ClinicalKey [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 21 d.]. Adresas: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-07d9eb68-664f-41b6-8582-25b32ea104b0#history-heading-10
12. Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdts S, Singer MV, Harder H. Helicobacter pylori infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol EJD*. 2009 m. spalio;19(5):431–44.
13. Selvendran SS, Aggarwal N. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a perplexing association. *Oxf Med Case Rep*. 2018 m. vasario 22 d.;2018(2):omx099.
14. Goh CL, Tan KT. CHRONIC AUTOIMMUNE URTICARIA: WHERE WE STAND? *Indian J Dermatol*. 2009 m.;54(3):269–74.
15. Hemmings O, Kwok M, McKendry R, Santos AF. Basophil Activation Test: Old and New Applications in Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 m.;18(12):77.
16. Global Atlas of Skin Allergy [Prieiga per internetą]. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. [žiūrėta 2022 m. balandžio 21 d.]. Adresas: <http://medialibrary.eaaci.org/mediatheque/media.aspx?mediaId=84227&channel=8518>

17. Essrani R, Sullivan M, Shah H. Chronic Urticaria Associated with Helicobacter pylori. *Cureus* [Prieiga per internetą]. 2019 m. balandžio [žiūrėta 2022 m. balandžio 21 d.];11(4). Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6590730/>
18. Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016 m. liepos;30 Suppl 5:25–32.
19. Giménez Arnau AM, Valero Santiago A, Bartra Tomás J, Jáuregui Presa I, Labrador Horrillo M, Miquel Miquel FJ, ir kt. Therapeutic Strategy According to Differences in Response to Omalizumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019 m.;29(5):338–48.
20. Gu SL, Jorizzo JL. Urticarial vasculitis. *Int J Womens Dermatol*. 2021 m. birželio;7(3):290–7.
21. THE SKIN IN IMMUNE, AUTOIMMUNE, AUTOINFLAMMATORY, AND RHEUMATIC DISORDERS | Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 8e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 21 d.]. Adresas: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=154898980&bookid=2043#154899394>

PRIEDAI



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universitetui Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2020-10-06 Nr. SR- 5108
| 2020-10-01 Nr. GR-7080

milda.kuzmenkovaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto V kurso studentė **Milda Kuzmenkovaitė** rengdama mokslinį darbą - klinikinio atvejo aprašymą „Sunki dilgėlinė: diagnostikos ir gydymo ypatumai“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė A. Chomičienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė inovacijoms


f. Augustina Jankauskienė

Augustina Jankauskienė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt

