

Etiopatogeneza i liječenje kronične spontane urtikarije

Barišić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:364232>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET

Ana Barišić

**Etiopatogeneza i liječenje kronične spontane
urtikarije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za dermatovenerologiju, Klinike za dermatologiju,
Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Suzane Ljubojević
Hadžavdić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

AAS – *eng.* the angioedema activity score

AECT – *eng.* the angioedema control test

AE-QoL – *eng.* the angioedema quality of life questionnaire

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora

ASST – *eng.* autologous serum skin test

CD – *eng.* cluster of differentiation

COX - ciklooksigenaza

CRP – C reaktivni protein

CU-Q20I – *eng.* the chronic urticaria quality of life questionnaire

DAMP – *eng.* damage-associated molecular patterns

dsDNA – dvolančana deoksiribonukleinska kiselina

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

HLA – *eng.* human leucocyte antigen

IL - interleukin

IVIG – intravenski imunoglobulini

KU – kronična urtikarija

KSU – kronična spontana urtikarija

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

PAMP – *eng.* pathogen-associated molecular patterns

PAR – *eng.* protease-activated receptor

PGD2 – prostaglandin D2

PF – protrombinski fragment

PUVA - fotokemoterapija

PROM – *eng.* patient-reported outcome measures

TLR – *eng.* toll-like receptor

TNF α – čimbenik tumorske nekroze α

TPO - tireoperoksidaza

UAS – *eng.* the urticaria activity score

UAS7 – *eng.* the weekly urticaria activity score

UCT – *eng.* the urticaria control test

UV – ultraljubičasto zračenje

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1 Klasifikacija urtikarija	1
1.2 Kronična spontana urtikarija	1
2. EPIDEMIOLOGIJA	3
2.1 Regionalne razlike	3
2.2 Spolne razlike	3
2.3 Dobne razlike.....	4
3. ETIOPATOGENEZA KRONIČNE SPONTANE URTIKARIJE.....	5
3.1 Autoimuna podloga	5
3.2 Ostali mehanizmi aktivacije mastocita	6
3.3 Uloga bazofila.....	6
3.4 Patofiziologija.....	7
4. KLINIČKA SLIKA.....	8
4.1 Klinička slika u odraslih i djece	8
4.2 Posebnosti kliničke slike u trudnoći	9
5. DIJAGNOZA	10
5.1 Potvrda dijagnoze	10
5.2 Identifikacija moguće etiologije	10
5.3 Identifikacija stanja koja utječu na aktivnost bolesti.....	11
5.4 Utvrđivanje komorbiditeta i posljedica bolesti.....	11
5.5 Prediktori tijeka bolesti i odgovora na terapiju	12
5.6 Procjena aktivnosti, kontrole i ishoda bolesti	12
6. LIJEČENJE	14
6.1 Eliminacija provocirajućih čimbenika.....	14
6.1.1 Lijekovi.....	14
6.1.2 Infekcije i upalne bolesti.....	14

6.1.3 Stres.....	14
6.2 Farmakoterapija	15
6.2.1 Antagonisti H ₁ histaminskih receptora.....	15
6.2.2 Omalizumab	15
6.2.3 Ciklosporin A.....	16
6.2.4 Ostale terapijske opcije	16
6.3 Posebne skupine bolesnika	17
6.3.1 Djeca	17
6.3.2 Trudnice i dojilje.....	18
7. ZAKLJUČAK	19
8. ZAHVALE	20
9. LITERATURA.....	21
10. ŽIVOTOPIS	27

SAŽETAK

ANA BARIŠIĆ

ETIOPATOGENEZA I LIJEČENJE KRONIČNE SPONTANE URTIKARIJE

Kronična urtikarija je bolest karakterizirana pojavom urtika i angioedema u razdoblju duljem od 6 tjedana. Prevalencija kronične spontane urtikarije kreće se između 1% i 2%, s prevalencijom od oko 1,3% kod žena i oko 0,8% kod muškaraca. Kod djece je prevalencija ispod 1% i ne postoji značajna razlika u spolu.

Etiologija bolesti je nepoznata, a patogenetski mehanizam nastanka urtika i angioedema je degranulacija mastocita s otpuštanjem vazoaktivnih medijatora koji djeluju na krvne žile izazivajući vazodilataciju, kemotaksijom potiču migraciju upalnih stanica i djeluju na aferentna živčana vlakna izazivajući svrbež. U oko 50% slučajeva identificiran je i podležeći autoimunosti mehanizam aktivacije mastocita. Dva su tipa reakcija preosjetljivosti identificirana u kroničnoj autoimunoj urtikariji: u tipu I prisutna su autoantitijela IgE tipa, a u tipu II IgG-anti-IgE i IgG-anti-FcεRI protutijela.

Klinička slika urtika i angioedema često je popraćena svrbežom i boli, ali mogu biti prisutni i opći simptomi. Bolest je prosječnog trajanja od 2 do 6 godina.

U dijagnostici je prvi korak potvrda dijagnoze kroz uzimanje anamneze, fizikalni pregled i osnovne laboratorijske pretrage. Laboratorijske pretrage indicirane u dijagnostici su kompletna krvna slika, CRP, i ukupni IgE. Daljnji postupci su identifikacija komorbiditeta i faktora koji modificiraju aktivnost bolesti, te provođenje upitnika koji boduju aktivnost bolesti i utjecaj bolesti na kvalitetu života.

Terapija prvog izbora za liječenje su antagonisti H₁ receptora u standardnoj dozi, te povećanje doze do 4 puta u slučaju neodgovarajućeg odgovora na jednostruke doze. Treći korak je dodavanje monoklalnog anti-IgE protutijela omalizumaba, a četvrti korak uključivanje imunomodulatornog lijeka ciklosporina u terapiju.

Ključne riječi: kronična spontana urtikarija, mastociti, antagonisti H₁ receptora

SUMMARY

ANA BARIŠIĆ

ETIOPATHOGENESIS AND TREATMENT OF CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Chronic urticaria is a disease that manifests with wheals and angioedema that last longer than 6 weeks. Prevalence of CSU is between 1% and 2 %, with differences between genders: it is more prevalent in females, at around 1,3%, and in males the prevalence is about 0,8%. In pediatric population the prevalence is at around 1% without differences between sexes.

Although the etiology of the disease is unknown, the main pathophysiological mechanism is degranulation of the mast cells, which release histamine and other mediators. Vasoactive mediators consequently dilate surrounding blood vessels, attract other immune cells through chemotaxis and stimulate afferent nerve fibers. In approximately 50% of cases there is an underlying autoimmune mechanism of mast cell activation. Two types of hypersensitivity reactions have been identified: type I with IgE autoantibodies and type II with IgG-anti-IgE i IgG-anti-FcεRI antibodies.

Apart from wheals and angioedema, CSU may present with itching, burning and pain, or even general symptoms. Regression of urticaria usually occurs after 2 to 6 years.

Regarding diagnostic procedures, the diagnosis is confirmed through patient's history, physical examination and the results of laboratory tests (complete blood count, serum IgE, CRP). Secondly, patient's comorbidities and disease modifying factors should be identified, as well as the disease activity and its impact on quality of life.

First-line therapy for CSU are H₁-receptor antagonists. The dose of the drug can be raised up to four times if single dose is not effective. In case of an inadequate response, omalizumab should be added on to the preexisting therapeutic regimen. Ciclosporin A should be considered if the disease is resistant to omalizumab.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, mast cells, H₁-receptor antagonists

1. UVOD

Urtikarija je bolest karakterizirana kliničkom slikom urtika, angioedema ili oboje [1]. Urtike su lezije koje su izdignute i oštro ograničene od okolne kože, a edem zahvaća samo papilarni dermis [1]. Urtike su praćene svrbežom ili pečenjem, a prolaze spontano unutar 24 sata [1]. Angioedem karakterizira nagli nastup, osjećaj trnjenja, zatezanja i pečenja te edem koji zahvaća dublje slojeve kože, poput retikularnog dermisa ili subkutanog tkiva te može zahvaćati i mukozne membrane, a može perzistirati i do 72 sata [1].

1.1 Klasifikacija urtikarija

Urtikarija se prema trajanju dijeli na akutnu i kroničnu, a prema uzroku na spontanu i induciranu [2]. Akutna urtikarija karakterizirana je trajanjem kraćim od 6 tjedana, a kronična trajanjem dužim od 6 tjedana [2]. Najčešći uzroci akutne urtikarije su infekcije gornjeg dišnog sustava (40%), lijekovi (9.2%) i hrana (0.9%) [3]. Kronična inducirana urtikarija karakterizirana je trajanjem dužim od 6 tjedana te se prema specifičnim okidačima dijeli na dermografizam, kolinergičku urtikariju, solarnu urtikariju, kontaktnu urtikariju, urtikariju na hladnoću, toplinu, vibracije i vodu [1].

1.2 Kronična spontana urtikarija

Ukoliko ne postoji precipitirajući faktor za nastanak kronične urtikarije, tada se govori o kroničnoj spontanoj urtikariji. Iako se KSU prije povezivao s infekcijama virusom hepatitisa B, infektivnom mononukleozom i posebice infekcijom *H. pylori*, novije studije ne pokazuju jasnu povezanost tih infektivnih bolesti i KSU [1].

Lijekovi koji se najviše povezuju s kroničnom urtikarijom su inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) te nesteroidni protuupalni lijekovi [4]. Ti lijekovi su najčešće okidači za pojavu KSU. Incidencija KSU kod korisnika ACE inhibitora je oko 0,68%, a urtikarija se može pojaviti tjednima i godinama nakon prestanka uzimanja lijekova [5]. Studija Cicardi M i sur. prikazala je regresiju KSU kod 92% bolesnika koji su umjesto ACE inhibitora

uzimali blokatore angiotenzinskih receptora (ARB), čime se došlo do zaključka da su ARB dobra terapijska zamjena kod bolesnika s urtikarijom provociranom ACEI [6].

Nesteroidni protuupalni lijekovi potiču egzacerbacije KSU kod 12-30% pacijenata, a najčešće su u pitanju jaki COX-1 inhibitori poput acetilsalicilne kiseline [7,8]. Za selektivne COX-2 inhibitore ova povezanost još nije dokazana [7].

Iako se stres ne smatra vjerojatnim okidačem, bolesnici često navode da je stresni događaj prethodio egzacerbaciji KSU [9]. Bolesnici s KSU učestalo boluju od anksioznih poremećaja, depresije i somatiformnih poremećaja poput fibromijalgije [9]. U usporedbi s osobama koje boluju od alergijskih bolesti, bolesnici s KSU imaju više komorbiditeta te više stresa u svakodnevnom životu [9].

U 30-40% slučajeva kronične spontane urtikarije moguće je detektirati autoantitijela pa se tada radi o kroničnoj autoimunoj urtikariji [10]. Autoimunu etiologiju podupiru nalazi IgG protutijela na IgE receptor FcεR1a te prevalencija HLA DQ8 i DR4 podtipova kod ovih bolesnika [11].

Neke studije ukazuju na veću pojavnost drugih autoimunih bolesti kod osoba koje imaju kroničnu autoimunu urtikariju, kao što su hipotireoidizam, šećerna bolest tipa jedan, reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus, celijakija te Sjögrenov sindrom [12].

U pedijatrijskoj populaciji kao najčešći komorbiditeti navode se atopijski dermatitis, astma, alergijski rinitis, psihijatrijski poremećaji te deficit vitamina D [13].

Ne postoje jasni dokazi o povećanom riziku od maligniteta kod bolesnika koji boluju od kronične autoimune urtikarije [14].

2. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija urtikarije tijekom života kreće se ispod 10%, a kod jedne četvrtine tih bolesnika razvit će se u kroničnu urtikariju [13]. Prevalencija kronične urtikarije kreće se između 0.1% i 1% [13]. Kod trećine bolesnika KU manifestira se kombinacijom urtika i angioedema, kod 30-40% bolesnika prezentira se isključivo urtikama, a kod 10% isključivo angioedemom [13]. Od KSU boluje 1-2% opće populacije [13].

2.1 Regionalne razlike

Područja s najvišom prevalencijom kronične urtikarije su Južna Amerika (1.5%) i Azija (1.4%), a Sjeverna Amerika je područje najniže prevalencije, koja iznosi 0.1% [16].

U američkoj studiji rađenoj na podacima osiguravajućih društava nađeno je da je jednogodišnja prevalencija KU 0,08%, dok se jednogodišnja prevalencija u Europi kreće između 0,38% i 0,8% [17].

U poljskoj studiji *Raciborski F i sur* pojavnost barem jedne epizode urtikarije pronađena je kod 11.2% ispitanika [18]. Od tih ispitanika 34.8% javilo je jednu epizodu, a 65.2% više epizoda [18]. Kod bolesnika s više epizoda urtikarije, 41.1% imalo je manje od 1 epizode godišnje, 17.2% jednu epizodu godišnje, 30.4% epizode više puta godišnje, 7.6% nekoliko puta mjesečno, a 3.7% nekoliko puta tjedno ili svaki dan [18]. Od ukupno 4896 ispitanika, njih 28 (0.6%) bolovalo je od KSU [18].

2.2 Spolne razlike

Kronična spontana urtikarija javlja se češće kod žena nego kod muškaraca te je prema sustavnom pregledu literature i meta analizi prevalencija 1.3% za žene i 0.8% za muškarce [16].

Kronična inducirana urtikarija također ima veću pojavnost kod žena, u omjerima žene: muškarci 3:1 ili 2:1 [19]. Ove spolne razlike su konzistentne s većom pojavnosti autoimunih bolesti kod žena, a pretpostavlja se da ključnu ulogu u kroničnoj urtikariji igraju estrogenski receptori na mastocitima i bazofilima [19].

2.3 Dobne razlike

Prevalencija KU kod djece je ispod 1% i ne postoji značajna razlika u spolu [21]. U Velikoj Britaniji od urtikarije boluje oko 3.4% djece, a manji dio njih boluje od kroničnog oblika.[20] Oko 50-80% djece s kroničnom urtikarijom imaju i angioedem [20].

Smatra se da je životna prevalencija kronične urtikarije kod djece oko 0.8% [21]. U Južnoj Koreji istraživanjem u dobnoj skupini 4-13 godina pronađena je prevalencija od 0.7% [21]. U Italiji u dobnoj skupini 0-14 godina godišnja incidencija bila je 0.6-2.1/1000 djece, a prevalencija između 0.38% i 0.84% [21].

Remisija KSU javlja se nakon 3 godine od početka bolesti kod 30-50% djece, a nakon 5 godina kod 40-70% djece [21]. U nekim studijama utvrđeno je dulje trajanje bolesti kod bolesnika s urtikarijom uzrokovanom hladnoćom i solarnom urtikarijom [22,23]. Također je pronađeno produljeno trajanje kronične inducirane urtikarije kod bolesnika s atopijom [21].

3. ETIOPATOGENEZA KRONIČNE SPONTANE URTIKARIJE

Kronična spontana urtikarija bolest je posredovana mastocitima, a čiji su poznati okidači infekcije, intolerancija na hranu ili lijekove te aktivacija koagulacijskog puta, genetska predispozicija i autoimuni mehanizmi [11].

3.1 Autoimuna podloga

Autoimuni mehanizmi aktivacije tkivnih mastocita smatraju se čestim uzrokom KSU, a prema klasifikaciji reakcija preosjetljivosti po Gellu i Coombsu te reakcije pripadaju tipu I i tipu II [11].

U tipu I preosjetljivosti javljaju se antigeni koji križno povezuju IgE protutijela na mastocitima i bazofilima te uzrokuju njihovu degranulaciju [11]. Ovaj patogenetski mehanizam KSU prvi puta je utvrđen pronalaskom IgE autoantitijela na tiroidni mikrosomalni antigen u serumu pacijentice s KSU [24]. Do danas je utvrđena povezanost KSU s IgE-anti-dsDNA i IgE protutijelima na tireoperoksidazu [11]. Ove pronalaskе potkrjepljuju randomizirane kliničke studije u kojima su pacijenti s visokim razinama IgE-anti-TPO dobro reagirali na terapiju omalizumabom, humanim monoklonalnim anti-IgE protutijelom [25].

U tipu II preosjetljivosti prisutna su IgG anti-IgE i IgG anti-FcεRI protutijela koja vezivanjem za ciljne antigene na mastocitima, bazofilima i eozinofilima direktno ili posredno preko C5a komponente komplekta potiču njihovu degranulaciju [12]. Smatra se da između 45% i 55% bolesnika s KSU u serumu ima prisutna IgG autoantitijela [12]. Ovaj patogenetski mehanizam utvrđen je studijama u kojima je intradermalnim injiciranjem heterolognog ili autolognog seruma došlo do urtikarijalne reakcije [26]. Uloga IgG autoantitijela u patogenezi KSU eksperimentalno je dokazana i uspješnom primjenom imunosupresivne terapije ciklosporinom A, intravenozni imunoglobulini (IVIG), rituksimabom, metotreksatom i mikofenolat mofetilom te plazmaferezom [11].

Kožni test autolognim serumom (ASST) smatra se testom probira za autoimunu kroničnu spontanu urtikariju, s pozitivnim rezultatom koji ukazuje na postojanje IgG anti-IgE i IgG anti-FcεRI, te negativnim rezultatom koji nosi visoku negativnu prediktivnu vrijednost [11].

3.2 Ostali mehanizmi aktivacije mastocita

Zahvaljujući različitim receptorima na mastocitima do njihove aktivacije može doći i mehanizmima koji nisu autoimune prirode [13]. Neki od njih su receptor C5aR za C5a komponentu komplekta, CRTh2 za PGD₂, MRGPRX2 za neuropeptide poput tvari P, cKit za faktor matičnih stanica (SCF), TLR za različite PAMP i DAMP, receptori za citokin IL-4Ra, ali i inhibitorni receptori kao Siglec-8 [13].

Aktivirajuću ulogu ima i koagulacijska kaskada preko trombina i D-dimera [13]. Oštećenje stijenki krvnih žila dovodi tkivni faktor u kontakt s čimbenicima iz plazme i aktivira vanjski put zgrušavanja [30]. Čimbenici ove kaskade djeluju na PAR receptore na mastocitima amplificirajući učinak proinflammatory medijatora [30]. U studiji *Asero i sur* prikazani su povišeni nalazi protrombinskog fragmenta 1 + 2 (PF₁₊₂), i D-dimera u plazmi u odnosu na zdrave kontrole [31].

Mastociti na staničnoj membrani posjeduju i receptore za spolne hormone [19]. Dokazano je otpuštanje histamina iz štakorskih mastocita i senzibiliziranih humanih bazofila pod utjecajem estrogena [28]. Progesteron i testosteron inhibiraju degranulaciju mastocita, a progesteron inhibira i degranulaciju bazofila [19].

3.3 Uloga bazofila

Bazofili na svojoj površini imaju receptore za IgE protutijela te aktivacijom i degranulacijom otpuštaju histamin i interleukine 4, 13 i 31. U bolesnika s aktivnim urtikarijom pronađeno je smanjeno otpuštanje histamina kao odgovor na anti-IgE, bazopenija i infiltracija kože bazofilima [30].

S obzirom na odgovor na aktivaciju IgE receptora i posljedično otpuštanje histamina, definirana su 2 funkcionalna fenotipa bazofila: *CSU-Responder* (CSU-R) i *CSU-Non-responder* [32,33]. Razlika u odgovoru na stimulaciju temelji se povišenim razinama unutarstaničnog fosfata, koji regulira IgE signalni put koji je nužan za otpuštanje histamina [32,33]. U studiji je korištenjem protočne citometrije za detekciju CD63 biljega na bazofilima potvrđeno postojanje CSU-R i CSU-NR fenotipa i sugerirano postojanje bazopenijskog CSU-NR fenotipa [34].

U bolesnika u remisiji KSU dolazi do poboljšanja bazopenije iz čega se zaključuje da su broj bazofila i aktivnost bolesti u negativnoj korelaciji [35,36]. Bazopenija kod bolesnika s aktivnom bolešću objašnjava se povećanom migracijom bazofila u tkiva i upravo ti bazofili odgovorni su za kožne simptome KSU [35].

3.4 Patofiziologija

Degranulacijom aktiviranih dermalnih ili submukoznih mastocita dolazi do otpuštanja vazoaktivnih i kemotaktičkih medijatora poput histamina, kemokina, leukotriena, prostaglandina i citokina [20]. Djelovanjem ovih medijatora dolazi do aktivacije senzoričkih živčanih vlakana, vazodilatacije, prelaska plazme u intersticij s posljedičnim edemom, dovodeći do svrbeža, eritema i odignuća od okolne kože [1,29]. Posredovanjem kemokina i leukina dolazi do kemotaksije i ekstravazacije imunskih stanica [1].

Patohistološki urtike karakterizira edem gornjeg i srednjeg sloja dermisa, s dilatacijom i povećanom propusnošću postkapilarnih venula i limfnih žila gornjeg dermisa [1]. Osim mastocita, novija saznanja naglašavaju ulogu bazofila, eozinofila, T i B limfocita, epitelnih i endotelnih stanica u patogenezi urtikarije [13].

Nezahvaćena koža oboljelih od KSU pokazuje povećanu infiltraciju eozinofila i mastocita, veću aktivnost citokina, poput interleukina 3 i TNF- α i up-regulaciju adhezijskih molekula [1,27].

4. KLINIČKA SLIKA

4.1 Klinička slika u odraslih i djece

KSU tipično je obilježena spontanom nastankom urtika koje su uzdignute i dobro ograničene od okolne kože [37]. Lezije su uobičajeno okrugle ili anularne, ali mogu biti i serpinginozne te veličinom variraju od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara u promjeru [38]. Urtike traju od 30 minuta do 24 sata i ne ostavljaju posljedice na koži te može biti zahvaćen bilo koji dio tijela [38]. Svrbež je dominantan simptom ovih lezija, a mnogi bolesnici se žale na izrazito jak svrbež noću [39].

U oko 40% bolesnika uz urtike se javlja i angioedem, koji se može javljati istovremeno ili u različita vremena [20]. Angioedem je karakteriziran edemom slabo definiranih rubova koji spontano prolazi unutar 24 sata, no moguća je perzistencija i do 72 sata, te je praćen osjećajem trnjenja ili boli [38]. Asimetrično je distribuiran te najčešće zahvaća usne, periorbitalno područje, obraze, ekstremitete i spolovilo [40].

Kod dijela bolesnika prisutni su i opći simptomi poput slabosti, glavobolje, mučnine, artralgijske, palpitacije, respiratornih zvižduka, crvenila lica i boli u trbuhu [41]. U anketi provedenoj na pacijentima koji imaju popratne simptome pokazano je da 55.3% ima artralgijske i oticanje zglobova, 47.6% glavobolje i slabost, 42.7% crvenilo lica, 30.1% respiratorne zvižduke, 26.2% gastrointestinalne smetnje i 9.7% palpitacije [42]. Kod ovih bolesnika očekuje se dugotrajnija bolest s težom kliničkom slikom [38].

Tijek bolesti je varijabilan: u 50% bolesnika bolest traje u oko 3 mjeseca, u 80% bolesnika povlači se unutar godine dana, a u oko 10% bolesnika očekivano trajanje bolesti je 5 godina i duže [13]. Prosječno je trajanje bolesti od 2 do 5 godina [2].

Kao i kod odraslih, KSU kod djece s vremenom spontano regredira. Kod četvrtine djece urtikarija regredira nakon 3 godine od pojave prvih simptoma, a kod 96% simptomi nestaju nakon 7 godina [43]. Kod djevojčica starijih od 10 godina koje su imale generaliziranu kliničku sliku na početku bolesti postoji manja mogućnost regresije unutar 3-5 godina [21].

4.2 Posebnosti kliničke slike u trudnoći

U PREG-CU multicentričnoj studiji prikazano je da većina pacijentica tijekom trudnoće primijeti poboljšanje simptoma, no moguća su i pogoršanja i egzacerbacije bolesti koje zahtijevaju hitno zbrinjavanje [19]. Kao rizični čimbenici za egzacerbaciju bolesti identificirani su prethodna blaža klinička slika, neuzimanje antagonista histaminskih receptora prije trudnoće, pogoršanje simptoma u prethodnim trudnoćama, uzimanje antagonista histaminskih receptora tijekom trudnoće i stres [19]. Egzacerbacije su najučestalije u prvom i trećem tromjesečju što se povezuje s predominacijom Th1 limfocita i njihovim proinflamatornim djelovanjem [19]. Jedna od deset trudnih pacijentica zahtijevala je hitno zbrinjavanje zbog težine simptoma, a svaka šesta bolovala je od angioedema [19]. Prevalencija ovih događaja niža je u trudnoći nego izvan nje, iz čega proizlazi zaključak da u većini slučajeva trudnoća povoljno djeluje na pojavnost KSU [19].

Postpartalno većina pacijentica koje su u trudnoći imale blažu kliničku sliku imaju pogoršanje simptoma, a većina onih kojima su se simptomi u trudnoći pogoršali, imaju poboljšanje [19]. Ove promjene objašnjavaju se padom broja Th2 i povišenjem broja Th1 limfocita, stoga pacijentice s KSU čiji je patogenetski mehanizam temeljio na Th2 limfocitima imaju poboljšanje, a one s dominantno Th1 tipom KSU imaju pogoršanje bolesti [19].

5. DIJAGNOZA

Prvi korak u dijagnostici koji je zajednički svim vrstama urtikarije je detaljno uzimanje anamneze i klinički pregled [1]. S obzirom da su urtike i angioedem prolaznog karaktera i često nisu akutno prisutne pri fizikalnom pregledu pacijenta, potrebno je dobiti detaljan opis lezija i fotodokumentaciju ukoliko ona postoji [1].

U dijagnostici KSU cilj je potvrditi dijagnozu, identificirati potencijalnu etiologiju, stanja koja utječu na aktivnost bolesti, komorbiditete, posljedice KSU, prediktore ishoda bolesti i odgovor na liječenje te pratiti aktivnost bolesti i utjecaj na kvalitetu života [1].

5.1 Potvrda dijagnoze

Urtike i angioedem lezije su koje nisu specifične samo za KSU te je potrebno isključiti diferencijalne dijagnoze i potvrditi dijagnozu KSU. Diferencijalne dijagnoze urtika su urtikarijski vaskulitis te autoinflamatorni sindromi poput Schnitzlerovog sindroma, a kod angioedema potrebno je uzeti u obzir dijagnozu angioedema induciranog ACE inhibitorima ili hereditarnog angioedema [1].

Osnovne dijagnostičke pretrage koje se rutinski rade su diferencijalna krvna slika, CRP i brzina sedimentacije eritrocita i, u specijalističkim ustanovama, ukupni IgE i Ig-anti-TPO [1]. Daljnje pretrage se indiciraju s obzirom na rezultate fizikalnog pregleda i osnovnih pretraga [1].

5.2 Identifikacija moguće etiologije

S obzirom da su autoimunosni mehanizmi čest uzrok degranulacije mastocita u KSU, dijagnostičkim testovima moguće je razlučiti radili se o reakciji preosjetljivosti tipa 1 (KSU^{aiTI}) ili tipa 2 (KSU^{aiTIIb}) [1]. Najčešći nalazi koji ukazuju na KSU^{aiTIIb} su povišen CRP, snižena razina eozinofila i bazofila, nizak ukupni IgE i povišen IgG-anti-TPO, a trenutno najbolji marker za KSU^{aiTIIb} povišeni omjer između IgG-anti-TPO i IgE [1]. Sofisticiranije pretrage poput testa aktivacije bazofila također mogu doprinijeti razlikovanju ovih dvaju entiteta te se trebaju primjenjivati u skladu s rezultatima osnovnih dijagnostičkih testova [1].

5.3 Identifikacija stanja koja utječu na aktivnost bolesti

Identifikacija stanja i čimbenika koji utječu na aktivnost bolesti i njezino pogoršanje, poput lijekova, hrane, stresa i infekcija, može značajno pomoći u razumijevanju bolesti i promijeniti njezin tijek [1].

NSAID, posebice COX-1 inhibitori poput acetilsalicilne kiseline, identificirani su kao uzroci egzacerbacija u 12-30% pacijenata [1]. U studiji *Kim YR i sur.* istraživalo se postojanje križne reakcije na paracetamol kod bolesnika s egzacerbacijama KSU provociranima primjenom acetilsalicilne kiseline [8]. S obzirom na postojanje križne reakcije kod 43,9% ispitanika, preporučuje se oprez pri primjeni paracetamola kod ovih bolesnika [8].

Iako se hrana često navodi kao uzrok egzacerbacija KSU, u studiji *Sánchez J i sur.* prikazano je da ne postoji razlika u preosjetljivosti na prehrambene alergene između kontrolne skupine i skupine oboljelih od KSU [44]. Uzevši u obzir najčešće alergene, analiziran je serumski IgE u objema skupinama, te su provedeni *prick* test i oralni provokacijski test [44]. Serumski IgE je bio povišen u 17,5% za skupinu oboljelih i 16,5% za kontrolnu skupinu, a oralni provokacijski test bio je pozitivan kod 1,2% oboljelih i 0,7% ispitanika iz kontrolne skupine [44]. S obzirom na rezultate studije, autori ne preporučuju poseban režim prehrane za oboljele, osim u individualnim slučajevima kada se hrana može povezati s nastankom urtikarije [44].

Zbog mogućeg utjecaja stresa na pogoršanje simptoma, bolesnicima je nužno sugerirati njegovu redukciju kroz promjene životnog stila [1].

5.4 Utvrđivanje komorbiditeta i posljedica bolesti

Kod bolesnika s KSU najčešći komorbiditeti su kronična inducirana urtikarija, autoimune bolesti i alergije, dok su najčešće posljedice bolesti poremećaji raspoloženja, poput depresije i anksioznosti, zatim seksualni poremećaji i poremećaji spavanja [1]. S obzirom na anamnestičke podatke i fizikalni pregled potrebno je uputiti bolesnika na daljnju specijalističku obradu [1].

5.5 Prediktori tijeka bolesti i odgovora na terapiju

Kliničke manifestacije bolesti i laboratorijski markeri mogu se koristiti kao prediktori tijeka i trajanja bolesti i odgovora na terapiju. U KSU najsigurniji prediktori lošeg odgovora na terapiju i duljeg trajanja bolesti su konkomitantna inducirana urtikarija, teža klinička slika, povišen CRP i prisutnost angioedema [45].

5.6 Procjena aktivnosti, kontrole i ishoda bolesti

Pri prvom pregledu i svakom idućem kontrolnom pregledu potrebno je pomoću upitnika procijeniti aktivnost bolesti i njezin utjecaj na svakodnevni život bolesnika [1].

Validirani PROM (engl. patient-reported outcome measures) upitnici koji se koriste za procjenu su: UAS (engl. the urticaria activity score), UAS7 (engl. the weekly urticaria activity score), AAS (engl. the angioedema activity score), CU-Q2oL (engl. the chronic urticaria quality of life questionnaire), AE-QoL (engl. the angioedema quality of life questionnaire), UCT (engl. the urticaria control test) i AECT (engl. the angioedema control test) [46,47].

Kod bolesnika u čijoj kliničkoj slici dominiraju urtike, aktivnost bolesti i odgovor na terapiju bi se u kliničkoj praksi i studijama trebali procjenjivati UAS7 upitnikom, kojim bolesnik ocjenjuje pojavu i jačinu simptoma bodovima tijekom 7 uzastopnih dana [1]. Ako bolesnik primarno ima angioedem, s ili bez urtika, koristi se upitnik AAS za procjenu aktivnosti bolesti [48]. Ukoliko je prisutna kombinacija urtika i angioedema, UAS7 i AAS upitnici bi se trebali kombinirati [1].

Uz procjenu aktivnosti bolesti i odgovora na terapiju, potrebno je procijeniti i utjecaj bolesti na kvalitetu života. Upitnik CU-Q2oL primarno se koristi za procjenu kod bolesnika s urtikama, a upitnik AE-QoL kod bolesnika kod kojih angioedem dominira kliničkom slikom [1]. Za procjenu kvalitete života kod bolesnika s angioedemom i urtikama, upitnike je nužno koristiti zajedno [1].

Za procjenu kontrole bolesti koriste se upitnici UCT i AECT. UCT je jednostavan upitnik s 4 pitanja za procjenu kontrole KSU s urtikama u zadnja 4 tjedna, a postoji je verzija UCT7

namijenjena za procjenu kontrole bolesti u zadnjih 7 dana [1]. Bodovna granica za dobro kontroliranu bolest u ovom upitniku je 12 od 16 mogućih bodova [1]. AECT se koristi kod bolesnika kod kojih se KSU prezentira angioedemom, a traži od bolesnika da retrospektivno procjeni kontrolu bolesti u zadnja 4 tjedna ili 3 mjeseca, u obliku od 4 pitanja [1]. U AECT je granica za dobro kontroliranu bolest 10 bodova [1].

6. LIJEČENJE

Liječenje KSU treba se sastojati od identifikacije i eliminacije provocirajućih faktora koji utječu na aktivnosti bolesti, liječenje simptoma farmakološkom terapijom i poboljšanja kvalitete života.

6.1 Eliminacija provocirajućih čimbenika

6.1.1 Lijekovi

Ukoliko je dijagnostičkom obradom utvrđeno da neki lijekovi, poput NSAID, provociraju i pogoršavaju postojeću KSU kod bolesnika, potrebno je pronaći odgovarajuću zamjenu za takve lijekove [1].

6.1.2 Infekcije i upalne bolesti

Iako studije donose oprečne rezultate o povezanosti infekcija i upalnih stanja i KSU, vjeruje se da kod nekih bolesnika bakterijski faringitisi, infekcija bakterijom *H. pylori*, i posljedično tome gastritis i GERB mogu negativno utjecati na kliničku sliku [1]. Eradikacijska terapija za infekciju *H. pylori* preporučuje se neovisno o KSU zbog dokazanog utjecaja te bakterije na razvoj karcinoma želuca, a za ostala stanja ne postoji jasna preporuka o liječenju zbog nejasne povezanosti između simptoma KSU i navedenih bolesti [1].

6.1.3 Stres

Pretpostavlja se da stres utječe na aktivnost bolesti, ali mehanizmi još nisu u potpunosti jasni te zahtijevaju daljnje istraživanje [1].

6.2 Farmakoterapija

Lijekovi za liječenje kronične urtikarije djeluju na upalne medijatore mastocita, poput histamina ili na aktivatore mastocita, poput autoantitijela [1]. Noviji lijekovi djeluju na inhibitorne receptore na mastocitima ili smanjuju broj mastocita [1]. Cilj farmakoterapije je smanjiti intenzitet simptoma KSU dok ne dođe do spontane regresije bolesti, te bi uzimanje terapije trebali biti kontinuirano [1]. Terapija izbora su antagonisti histaminskih receptora [1].

6.2.1 Antagonisti H₁ histaminskih receptora

Antagonisti histaminskih receptora su lijekovi koji vezivanjem za H₁ histaminske receptore na stanicama sprječavaju vezanje histamina i njegove posljedične učinke. Antihistaminski lijekovi prve generacije imaju izraženo antikolinergično i sedativno djelovanje, interferiraju s alkoholom, hipnoticima, antidepresivima i analgeticima [1]. Također mogu utjecati na REM fazu spavanja te se stoga njihova primjena ne preporučuje [1].

Antihistaminski lijekovi druge generacije nemaju antikolinergične učinke te su minimalno ili nesedirajući [1]. Kao prva linija u liječenju urtikarije preporučuje se redovita primjena antihistaminika: bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, feksofenadina, levocetirizina, loratadina ili rupatadina u standardnoj dozi [1]. Ukoliko ne dođe do odgovora na terapiju, preporučuje se povećati dozu lijeka do četiri puta [1,15]. Primjena različitih antihistaminskih lijekova odjednom se ne preporuča zbog različitih farmakoloških svojstava [1].

6.2.2 Omalizumab

Omalizumab, monoklonalno protutijelo usmjereno na teški lanac IgE protutijela, iduća je stepenica u terapijskom algoritmu kod bolesnika s neadekvatnim odgovorom na četverostruku dozu antihistaminskih lijekovima [1]. Omalizumab je dokazano vrlo učinkovit i siguran za primjenu u liječenju KSU te nekih drugih oblika kronične urtikarije [51-3]. Kod bolesnika s KSU omalizumab sprječava razvoj urtika i angioedema, izrazito poboljšava kvalitetu života, prikladan je za dugotrajnu primjenu i prikladan za liječenje recidiva bolesti nakon prestanka uzimanja terapije [54-6].

Preporučeno doziranje je 300 mg svaka 4 tjedna [1]. Ukoliko ne dođe do poboljšanja simptoma pri preporučenoj dozi, doza omalizumaba se može povećati ili se interval između pojedinih doza može skratiti [1]. Moguće je povećanje doze do maksimalno 600 mg u razmaku od 2 tjedna [57].

Povećana ekspresija FcεRI, povišene količine ukupnog serumskog IgE, niske količine D-dimera u plazmi i smanjene količine serumskog IL-31 smatraju se prediktorima povoljnog terapijskog odgovora na omalizumab [59].

6.2.3 Ciklosporin A

Ciklosporin je imunosupresivni lijek koji smanjuje transkripciju gena za citokine IL-2, IL-3, IL-4 i TNF- α , smanjuje otpuštanje histamina, leukotrena i prostaglandina iz bazofila i mastocita te smanjuje količinu cirkulirajućih autoantitijela [15,50].

Primjenjuje se u dozi 3,5-5 mg/kg dnevno isključivo kod bolesti koja je refraktorna na standardnu terapiju (antihistaminski lijekovi ili kombinacija antihistaminskih lijekova i omalizumaba) [1]. Iako je učinkovitost ciklosporina u liječenju KSU prikazana u studijama, postoji visoka incidencija nuspojava [58]. Neke od nuspojava su hipertenzija, nefrotoksičnost, glavobolja, mučnina, bol u abdomenu i povišen rizik od infekcija, stoga se preporučuju redovite kontrole krvnog tlaka i bubrežne funkcije [60].

6.2.4 Ostale terapijske opcije

Peroralna terapija kortikosteroidima preporučuje se kod egzacerbacija KSU, ali u maksimalnom trajanju od 10 dana zbog mogućih nuspojava [1]. Lijek izbora je prednizolon u dozi od 0.5 mg/kg dnevno [1].

Plazmafereza funkcionalnih autoantitijela može dati privremene rezultate kod nekih bolesnika s izrazito teškom kliničkom slikom [49]. Ovaj se postupak ipak preporučuje jedino u slučaju dokazanih autoantitijela u serumu bolesnika koji ne odgovara na konvencionalnu farmakoterapiju zbog visoke cijene postupka i nedovoljno iskustva u njegovoj primjeni [1].

Učinkovitost imunomodulatorne terapije poput sulfasalazina, metotreksata, interferona i IVIG nije dovoljno istražena, ali može biti od koristi u specifičnim slučajevima [1].

Fototerapija UV-B, UV-A i PUVA u trajanju 1-3 mjeseca može se primjenjivati uz kombinaciji s antihistaminskim lijekovima, ali je potrebno uzeti u obzir karcinogeni učinak UV zraka [1].

Iako je omalizumab trenutno jedini odobreni biološki lijek za liječenje KSU rezistentne na antihistaminske lijekove, u tijeku su istraživanja učinkovitosti drugih bioloških lijekova, dok postoje zapisi o učinkovitosti nekih bioloških lijekova u liječenju CSU [15]. Neki od njih su TNF- α inhibitori (etanercept, adalimumab, infliximab), IL-1 inhibitori (anakinra, rilonacept, canakinumab), anti-CD20 monoklonalna protutijela (rituximab), anti-siglec-8 (AK002), anti-IL-4Ra (dupilumab, pitrakinra, AMG-317), anti-IL-5/IL-5Ra (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), anti-IL-13 (antukizumab, lebrikizumab, tralokinumab) i anti-IgE (ligelizumab) [61-3].

6.3 Posebne skupine bolesnika

6.3.1 Djeca

Kao prvu liniju u liječenju KSU kod djece preporučuje se koristiti antagoniste H₁ receptora druge generacije [15]. U slučaju neadekvatnog odgovora na inicijalnu terapiju, sugerira se povećavanje doze lijeka do četiri puta, kao i kod odraslih [1,15,64]. Lijekovi koji su odobreni za korištenje u pedijatrijskoj populaciji su bilastin, cetirizin, desloratadin, feksofenadin, levocetirizin, loratadin i rupatadin [1]. Pri odabiru lijeka nužno je uzeti u obzir dob djeteta i dostupne formulacije pojedinih lijekova [1].

Za bolesnike s neadekvatnim odgovorom na povećane doze antihistaminskih lijekova smjernice preporučuju dodavanje omalizumaba u terapiju [64]. Trenutno je korištenje omalizumaba u terapiji KSU odobreno za djecu stariju od 12 godina [65,66].

Kratkotrajno korištenje peroralnih kortikosteroida preporučuje se isključivo u slučaju egzacerbacija bolesti [64].

Učinkovitost ciklosporina kod djece starije od 9 godina prikazana je u nekoliko studija, u kojima se lijek koristio u dozama 3-4mg/kg/dan te je došlo do redukcije simptoma i remisije bolesti [67-9].

6.3.2 Trudnice i dojilje

Antagonisti histaminskih receptora druge generacije poput loratadina i cetirizina su sigurni za korištenje u trudnoći te su terapija izbora [1]. Ne postoje studije koje potvrđuju sigurnost povećanja doze ovih lijekova te je to potrebno individualno odlučiti [1]. Antihistaminski lijekovi prve generacije ne preporučuju se dojiljama zbog izlučivanja u mlijeko i posljedičnog sedativnog učinka na dijete [1].

U slučaju ciklosporina preporučuje se individualna odluka o korištenju, iako dokazano nije teratogen, ali se povezuje s nedonošenošću i niskom porođajnom težinom [1].

7. ZAKLJUČAK

Kronična spontana urtikarija dermatološka je bolest nepoznatog uzroka i kao takva je izazov za liječenje te utječe na kvalitetu života oboljelih. Radi utvrđivanja etiologije urtikarije u anamnezi bolesnika osobito se treba fokusirati na raniju pojavu urtikarije, prethodno uzimanje lijekova, hrane i vremensku pojavu kožnih promjena nakon uzimanja lijeka, njenu povezanost s infekcijama, posebno u djece, simptome sistavne bolesti itd. U liječenju potrebno je primarno educirati bolesnike o mogućim čimbenicima koji utječu na aktivnost bolesti, poticati pozitivne promjene u načinu života te uvesti odgovarajuću farmakoterapiju koja će najbolje smanjiti simptome do spontane regresije bolesti.

8. ZAHVALE

Najljepše se zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Suzani Ljubojević Hadžavdić, na utrošenom vremenu, strpljenju, podršci i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala i mojim prijateljima, prijateljicama i kolegama koji su fakultetske dane učinili zabavnijima, polaganje ispita lakšim i uz koje je ovih šest godina prebrzo prošlo. Posebno hvala Anji te curama iz plesnog studija Bevel, postale ste nezamjenjiv dodatak mojem životu.

Početak studiranja ne bi bio isti bez mojih cimerica Ivone i Petre te gospođe Kate Pavlešić, hvala vam za pomoć i podršku u razdoblju privikavanja na novu okolinu.

I na kraju najveće hvala mojim roditeljima, Zvonimiru i Vesni Barišić, što su se otpočetka trudili da postanem osoba kakva sam danas. Hvala vam za puno povjerenje, sve kritike i pohvale i svu ljubav koju ste mi dali.

9. LITERATURA

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, i sur. The international EAACI/GA²LEN/ EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2021;00:10-12. doi:10.1111/all.15090
2. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:599-600.
3. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*. 1996;76:295-297.
4. Tan EK, Grattan CE. Drug-induced urticaria. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3:471-484.
5. Beltrami L, Zingale LC, Carugo S, Cicardi M. Angiotensin-- converting enzyme inhibitor-related angioedema: how to deal with it. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:643-649.
6. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med*. 2004;164(8):910-913.
7. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy*. 2019;12:217-233.
8. Kim YJ, Lim KH, Kim MY, Jo EJ, Lee SY, Lee SE i sur. Cross-reactivity to Acetaminophen and Celecoxib According to the Type of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(2):156-162.
9. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. Stress, psychiatric co-morbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Health* 2010;25:477-490.
10. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F i sur. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1270-1277.
11. 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;139:1772-1781.

12. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1307-1313.
13. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa, i sur. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *The World Allergy Organ. J.* 2021;14:1-18.
14. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2012;148:103-108.
15. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa, i sur. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *The World Allergy Organ. J.* 2021;14:1-13.
16. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, i sur. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy.* 2020;75(2):427.
17. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:603.
18. Raciborski F, Kłak A, Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, Sybilski A, Kuna P, i sur. Epidemiology of urticaria in Poland - nationally representative survey results. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35:69.
19. Kocatürk E, Al-Ahmad M, Krause K, Gimenez-Arnau A, Thomsen S, Conlon N, i sur. Effects of pregnancy on chronic urticaria: Results of the PREG-CU UCARE study. *Allergy.* 2021;76(10):3133-3144.
20. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:559.
21. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G, i sur. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr.* 2019;45:101.
22. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics.* 2004;113:313–317.
23. Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:2066–2071.

24. Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1216-1217.
25. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, i sur. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-209.
26. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:695-704.
27. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):27-37.
28. Cocchiara R, Albegiani G, Di-Trapani G, Azzolina A, Lampiasi N, Rizzo F, i sur. Modulation of rat peritoneal mast cell and human basophil histamine release by estrogens. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;93:192-197.
29. Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:350–354.
30. Saini S, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil’s itch *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1097–1106
31. Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med* 2010;5,97–101,
32. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, Gober L, Sterba PM, Chang H, i sur. Basophil FcepsilonRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:441–448.
33. Luquin E, Kaplan AP, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:456–460.
34. Rauber MM, Pickert J, Holiangu L, Mobs C, Pfutzner W. Functional and phenotypic analysis of basophils allows determining distinct subtypes in patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2017;72:1904–1911.
35. Oliver ET, Sterba PM, Saini SS. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2015;70:601–603.

36. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:337–341.
37. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, i sur. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-1414.
38. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(4):664-672.
39. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A, i sur. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pacific J allergy Immunol* 2016;34(3):190-200.
40. Leung AKC, Robson WLM. Penile and oral angioedema associated with peanut ingestion. *J Natl Med Assoc* 2006;98(12):2011-2012.
41. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(5):408-412.
42. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, Schwartz LB, Saini SS. Chronic idiopathic urticaria: Systemic complaints and their relationship with disease and immune measures. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(5):1314-1318.
43. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, i sur. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:341–344.
44. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Dietary Habits in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Evaluation of Food as Trigger of Symptoms Exacerbation. *Dermatol Res Pract*. 2018. doi: 10.1155/2018/6703052.
45. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641-647.
46. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, i sur. Urticaria: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-333.
47. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(3):220-226.

48. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, i sur. Development, validation and initial results of the angioedema activity score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-1192.
49. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet*. 1992;339(8801):1078-1080.
50. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, i sur. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. 2000;143(2):365-372.
51. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, i sur. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H₁-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):567-573.
52. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, i sur. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H₁ antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):67-75.
53. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, i sur. Omalizumab treatment in chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;141:638-649.
54. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, Antonova EN, Balp MM, Zazzali J, i sur. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1715-1721
55. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, i sur. The XTEND-CIU study: long term use of Omalizumab in Chronic Idiopathic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;141(3):1138-1139.
56. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):288-290.
57. Kocatürk E, Deza G, Kızıldağ K, Giménez-Arnau AM. Omalizumab updosing for better disease control in chronic spontaneous urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(4):360-364.
58. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):705-709.

59. Sánchez-Borges M, Díaz SG, Ortega-Martell JA, Rojo MI, Ansotegui IJ, i sur. Current and potential biological drugs for the treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40:609–623.
60. Marchese ML, Eimer L, Stringa O. Cyclosporin and its use in dermatology: Introduction. *Arch Argent Dermatol.* 2014;64:89–97.
61. Wilson LH, Eliason MJ, Leiferman KM, Hull CM, Powell DL. Treatment of refractory chronic urticaria with tumor necrosis factor inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1221–1222.
62. Arkwright PU. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:510–511.
63. Chakrawarty SD, Yee AF, Paget SA. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1354–1355.
64. Chang J, Cattelan L, Ben-Shoshan M, Le M, Netchiporouk E. Management of Pediatric Chronic Spontaneous Urticaria: A Review of Current Evidence and Guidelines. *J Asthma Allergy.* 2021;14:187-199.
65. Ari A, Levy Y, Segal N, Maoz-Segal R, Benor S, Broides A, i sur. Efficacy of omalizumab treatment for pediatric chronic spontaneous urticaria: A multi-center retrospective case series. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(6):1051–1054.
66. Al-Shaikhly T, Rosenthal JA, Ayars AG, Petroni DH. Omalizumab for chronic urticaria in children younger than 12 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:208–210
67. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos PG, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: a one-year follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(1):50–54.
68. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, i sur. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):586–599.
69. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(6):949–972.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 10. srpnja 1997. u Splitu, gdje sam 2012. godine završila osnovnoškolsko obrazovanje i 2016. godine V. gimnaziju „Vladimir Nazor“. Iste sam godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Akadske godine 2017./2018. obavljala sam dužnost demonstratora na Zavodu za anatomiju, a godine 2018./2019. na Zavodu za histologiju i embriologiju. Dobitnica sam Dekanove nagrade za odličan uspjeh za akademsku godinu 2017./2018.

Pohađanjem Centra za strane jezike stekla sam diplomu C1 iz znanja engleskog jezika, a trenutno aktivno učim njemački jezik na B2 razini u Goethe institutu u Zagrebu.