

Kronik Ürtiker Şikayeti İle Başvuran Hastaya Akılcı Yaklaşım

Rational Approach to the Patient Presenting with Chronic Urticaria

Öz

Kronik ürtiker çocuklarda erişkinlere oranlara daha nadir görülmektedir. Kronik ürtiker; kronik spontan ürtiker ve kronik uyarılabilir ürtiker olmak üzere iki ana başlık altında gruplandırılmaktadır. Tedavide ilk basamak tetikleyici faktörlerden uzak durmaktır. Medikal tedavide en çok kullanılan ilaçlar ikinci kuşak antihistaminik ilaçlardır. Antihistaminik tedavisine yanıt alınmadığında doz artışı yapılmalı ve yine yanıt alınmazsa omalizumab ve siklosporin A gibi ek tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Burada kronik ürtikerli bir olgudan yola çıkılarak, kronik ürtiker tanı ve tedavi yaklaşımı anlatılmıştır.

Abstract

Chronic urticaria is less common in children than adults. Chronic urticaria, is grouped under two main headings as chronic spontaneous urticaria and chronic inducible urticaria. The first step in treatment is to avoid trigger factors. The most commonly used drugs in medical treatment are second-generation antihistamines. If there is no response to antihistamine treatment, the dose should be increased. If no response is obtained, additional treatment options such as omalizumab and cyclosporin A should be considered. Chronic urticaria diagnosis and treatment approach are described based on a case diagnosed chronic urticaria in this article.

Olgu

15 yaşında kız hasta, 1 yıl önce başlayan, farklı vücut bölgelerinde; deride kabarma, kaşınma, kızarıklık yakınmaları ile başvurdu. Kabarıklıkların 24 saat içinde kaybolduğu ve bazen başka bir bölgede çıktığı öğrenildi. Derideki kabarıklıklara bazen dilde ve göz kapaklarında şişme de eşlik etmiş. Lezyonların çıkmasına neden olan belirli bir etken tespit edilmemiş. Ancak 1 bir kez 1 ay önce ibuprofen içeren ilaç aldıktan 30 dakika içinde dudaklarında şişme oluşmuş. Deri lezyonları çıktığında beraberinde solunum sistemi ve dolaşım sistemine ait yakınma olmamış. Yakınmaları nedeniyle ebastin (2 tablet/gün) başlanmış ancak hastalık kontrol altına alınamamış. Özgeçmişinde hafif intermittan astım nedeniyle takipli olduğu, soygeçmişinde özellik olmadığı öğrenildi.

Bu Hastanın Tanısı nedir?

Ürtiker sık görülen, aniden ortaya çıkan, deriden kabarık, kaşıntılı, basmakla soğan genellikle gün içinde yer değiştiren kızarıklıklar olarak tanımlanır (resim 1). Bu hastada deride kaşıntılı, yüzeyden kabarık, eritematöz lezyonların olması ve

Uzm. Dr. Şükrü Çekiç
Prof. Dr. Nihat Sapan
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa.

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Uzm Dr. Şükrü Çekiç
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
16059, Görükle/Bursa

Tel/phone: +90 2242950516
mail: drsukrucecik@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

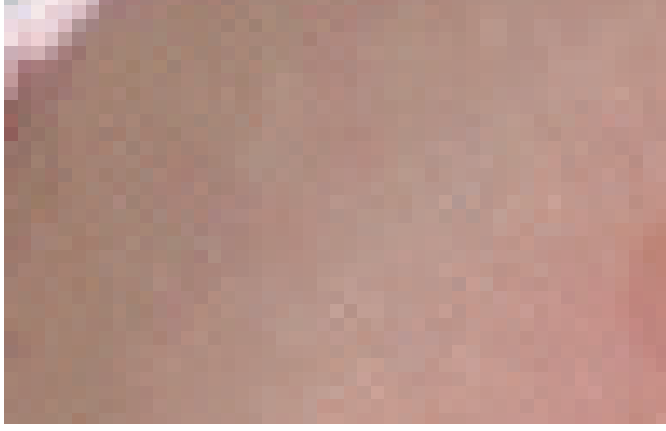
Kronik ürtiker, antihistaminik, omalizumab

Keywords:

Chronic urticaria, antihistamine, omalizumab

Geliş Tarihi - Received
15/01/2019

Kabul Tarihi - Accepted
09/02/2019



Resim 1. Ürtiker lezyonu görünümü

Tablo 1. Geçmişte ürtiker olarak adlandırılan hastalıklar

- Makulopapüler kutanöz mastositoz (ürtiker ya pigmentoza)
- Ürtikeryal vaskülit
- Bradikinin aracılı anjiyoödem (ör., HAE)
- Egzersize bağlı anafilaksi
- Ailesel soğuk otoinflatuar sendrom (FCAS),
- Muckle-Wells sendromu (MWS) veya
- Neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (NOMID).
- Schnitzler sendromu (tekrarlayan ürtiker ve monoklonal gammopati,tekrarlayan ateş atakları, kemik ve kas ağrısı, artralji veya artrit ve lenfadenopati)
- Gleich sendromu (eozinofili olan episodik anjiyoödem)
- Well's sendromu (eozinofili olan granüloematöz dermatit)

lezyonların 24 saat içinde kaybolarak başka yerde çıkması ürtikeri düşündürmektedir. Göz kapaklarında, dilde ve dudakta oluşan şişlikler ise ürtikerli hastaların önemli bir kısmında ortaya çıkan anjiyoödem işaret etmektedir. Mevcut klinik bulgular tanının konulması için yeterlidir. Daha önce isimlendirilmesinde ürtiker kelimesinin kullanıldığı, ancak farklı lezyonlarla karakterize veya ürtikerin sistemik başka bir hastalığın parçası olarak ortaya çıkan durumlar tablo 1’de gösterilmiştir ve ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Ürtiker 6 haftadan kısa olduğunda akut, uzun sürdüğünde ise kronik ürtiker olarak gruplandırılmaktadır. Hastamızda ürtikere bağlı yakınmalar 1 yıldır olduğu için kronik ürtiker tanısı konulmuştur.

Bu Hastanın Öyküsünde Neler Sorulmalıdır

Kronik ürtiker tanılı bir hastada; hastalık şiddetinin tespiti, altta yatan nedenin ortaya konması, tetikleyici faktör-

Tablo 2. Kronik ürtikerli bir hastada anamnezde sorgulanması gerekenler (1).

- Hastalığın başlama zamanı
- Boyutu, sıklığı / süresi ve dağılımı
- İlişkili anjiyoödem
- İlişkili semptomlar, ör. kemik / eklem ağrısı, ateş, karın ağrısı
- Aile öyküsü
- Fiziksel ajanlar veya egzersiz ile indüksiyon
- Gündüz, hafta sonları, adet döngüsü, tatiller ve yurtdışı seyahat ile ilgili olarak ortaya çıkma
- Gıda veya ilaçlarla ilgili olarak ortaya çıkma (örneğin, NSAID’ler, ACE-İnhibitörleri)
- Enfeksiyona veya strese bağlı ortaya çıkış
- Önceki veya mevcut alerjiler, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, mide / bağırsak sorunları veya diğer bozukluklar
- Sosyal ve mesleki özellikler, boş zaman etkinlikleri
- Önceki tedavi ve doza ve süreyi içeren tedaviye yanıt
- Önceki tanı prosedürleri / sonuçları

lerin belirlenmesi ve önceki tedavi yanıtlarının sorgulanması hastalık yönetimi için son derece önemlidir. Anamnezde sorgulanması gerekenler tablo 2’de verilmiştir. Ürtiker şiddetinin belirlenmesinde çeşitli puanlama sistemleri kullanılmaktadır (tablo 3). Bunlar içinde en sık kullanılanlar ise ürtiker aktivite skoru ve ürtiker kontrol testidir. Haftalık ürtiker aktivite skoru (UAS7); 6 ve altında olması iyi kontrolü, 7-15 arası olması hafif şiddeti, 16-27 olması orta şiddeti ve 27-42 olması şiddetli hastalığı gösterir (4). Ürtiker kontrol testinde ise skorun 12 ve üzerinde olması iyi kontrollü hastalığı, 11 ve altında olması ise kontrolsüz hastalığı gösterir (2). Olgumuzda ürtiker lezyonları haftanın her günü oluşmakta, günde 20-50 tane ortaya çıkmakta ve kaşıntı şiddeti günlük aktivite ve uykuyu etkileyecek seviyeye ulaşmaktaydı. Bu bilgiler eşliğinde UAS/ skoru 35 (şiddetli hastalık) olarak saptanmıştır.

Bu Hastada Ürtiker Hangi Nedenlerle Ortaya Çıkmıştır?

Kronik ürtiker temel olarak kronik spontan ürtiker ve kronik uyarılabilir ürtiker olarak iki ana gruba ayrılmaktadır (1). Kronik spontan ürtiker, kronik ürtikerin yaklaşık %80’ini oluşturmaktadır ve belirli bir neden bağlı olmadan oluşur. Kronik uyarılabilir ürtiker ise ortaya çıkaran fiziksel nedenlere göre; kolinerjik ürtiker, semptomatik dermografizm, aquajenik ürtiker, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, geç basınç ürtikeri ve titreşim ürtikeri alt gruplarına ayrılır (2). İsminden de anlaşılacağı gibi kronik spontan ürtikerde altta yatan neden mutlak olarak ortaya çıkarılamamaktadır. Bununla birlikte olguların önemli bir kısmında otoimmün nedenler suçlanmaktadır. Bu otoantikolar; IgE’ye karşı, mast hücre yüzey reseptörlerine karşı oluşabilmekte veya direkt mast hücreleri uyurabilmektedir. Bu antikoların gösterilmesi an-

Tablo 3. Ürtiker klinik şiddet skorlamaları

Ürtiker aktivite skoru			
Skor	Kabarıklık	Skor	Kaşıntı
0	Yok	0	Yok
1	Hafif (<20/24 saat)	1	Hafif (var ama rahatsız edici değil)
2	Orta (20-50/24 saat)	2	Orta (rahatsız edici ama günlük aktivite ya da uykuyu bozmuyor)
3	Şiddetli	3	Şiddetli (şiddetli kaşıntı, günlük aktivite veya uykuyu bozuyor)

Ürtiker kontrol testi

- Son 4 haftada ürtikere dayalı fiziksel belirtileri (kaşıntı, kabarıklık ve/veya şişlik) hangi şiddette yaşadınız?
0 Çok fazla 1 Fazla 2 Orta 3 Az 4 Hiç
- Son 4 haftada yaşam kaliteniz ürtikerden dolayı ne kadar etkilendi?
0 Çok fazla 1 Fazla 2 Orta 3 Az 4 Hiç
- Son 4 haftada ürtikerden kaynaklanan rahatsızlıkları baskılamada ürtiker tedavisi ne kadar başarılı olmuştur?
0 Hiç 1 Az 2 Biraz 3 İyi 4 Çok iyi
- Son 4 haftada ürtikerinizin genel olarak ne kadar iyi baskılandı?
0 Hiç 1 Az 2 Biraz 3 İyi 4 Tamamen

çak ileri laboratuvar yöntemleri ile gösterilmektedir. Ancak otolog serum testi ürtikerin nedeni olan dolaşan antikorların gösterilmesi için sıklıkla kullanılmaktadır. Otolog serum testi kişinin kendi serumunun 0,05 ml intradermal uygulanması sonucu negatif kontrolden 1,5 mm den fazla ödem oluşması durumunda pozitif kabul edilir. Çeşitli çalışmalarda kronik ürtikerli hastalarda otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (3). Bu nedenle otoimmün troid hastalıkların, çölyak hastalığının ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıkların bulguları sorgulanmalı ve şüphelenilen hastalarda daha ileri tetkiklerle tanı kesinleştirilmeye çalışılmalıdır. Kronik ürtikerli hastalarda tanı için yapılması önerilen testler tablo 4’de verilmiştir. Olgumuzda yapılan tetkiklerde; anti nükleer antikor (ANA) 1/100 dilüsyonda pozitif, ve otolog serum testi pozitif saptanmış. Diğer ayrıntılı tetkiklerinde patoloji saptanmamıştır. Klinik bulgular ve tetkik sonuçları eşliğinde hastaya kronik otoimmün ürtiker tanısı konulmuştur.

Bu Hastayı Nasıl Tedavi Etmeliyim?

Kronik ürtikerli bir hastanın tedavisi üç ana temele da-

yanır. Bunlar; nedenin ya da tetikleyicinin uzaklaştırılması, semptomatik tedavi, tolerans geliştirilmesidir. Nedenin ya da tetikleyicilerin uzaklaştırılmasında; özellikle non steroid anti inflamatuvar ilaçlar ve diğer tetikleyici ilaçları kullanmama, psödoallerjen içermeyen diyet, fiziksel uyaranlardan kaçınma, altta yatan infeksiyöz ve inflamatuvar durumların tedavisi ve çok nadiren uygulanan plazmaferez gibi yöntemlerle fonksiyonel otoantikorların azaltılması olarak sıralanabilir (1,2,5). Besin alerjilerine karşı tip 1 hipersensitivite söz konusuysa 1-2 gün içinde yanıt alınır. Tip 1 dışı reaksiyonlar için psödoalerjensiz diyetin en az en az 3 hafta yapılması önerilir (1). Kronik uyarılabilir ürtikerde ise öneriler dermografik ürtikeri olan hastalarda; dar giysilerden kaçınma, hafif giysiler giyme, banyodan sonra kuvvetli kurulanma yapmama, soğuk ürtikeri olan hastalarda; soğuk havalarda dış alanlarda fazla kalmama, dışarıya çıkarken mutlaka eldiven, kaşkol ve yüz maskesi kullanma ve soğuk suya (örn, deniz, ırmak, soğuk duş) aniden girmeme ve kolinerjik ürtikerli hastalarda; vücut ısısında artışa yol açabilecek yoğun egzersiz, terleme ve yüksek ortam ısısından kaçınma olarak sıralanabilir (1,2,6). Tolerans indüksiyonu az sayıda olguda kullanılmıştır. Özellikle soğuk, kolinerjik ve solar ürtikere sahip kronik uyarılabilir ürtikerli az sayıda olguda tolerans indüksiyon tedavisi uygulanmıştır (1,2,6). Semptomatik tedavi kronik ürtiker tedavisinde en temel basamaktır. Antihistaminik ilaçlar akut ve kronik ürtikerde en sık kullanılan ilaçlardır. Antihistaminik ilaçlar uzun zamandan beri kullanılan ilaçlardır. Kan beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemini etkileyebilmeleri, sağlıklı yetişkinler, yaşlı insanlar, çocuklar, bebekler ve diğer duyarlı hastalardaki farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler hakkındaki bilgilerin yeterli olmaması ilk üretilen 1. Kuşak antihistaminiklerin önemli dezavantajlarıdır (7).

İkinci kuşak antihistaminiklerin ise semptomları azalttığını ve yaşam kalitesini iyileştirdiği kaliteli çalışmalarla doğrulanmıştır (7). İkinci kuşak antihistaminiklerde 1. Kuşak antihistaminik ilaçların aksine düzenli kullanımlarında tolerans gelişmez, ilaç-ilaç, ilaç-besin ve ilaç-bitkisel ürün etkileşimleri düşük, etki süreleri uzundur (en az 24 saat) (7). Çeşitli 2. Kuşak antihistaminikler ve kullanım dozları tablo 5’de verilmiştir. Kronik ürtiker semptomatik tedavisine 2. Kuşak antihistaminiklerle başlanması önerilmektedir (1,2,6,8). Güncel kılavuzlarda rutin dozda antihistaminik tedavinse yanıt vermeyen hastalarda ilaç dozunun tedricen 4 katına kadar artırılacağı bildirilmektedir (1). Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI) Kılavuzunda yüksek doz antihistaminik ilaçlara yanıt vermeyen olgularda omalizumab kullanımı önerirken, Amerikan kılavuzunda hidrokortizon/doksepin gibi potent bir antihistaminik verilmesi,

Tablo 4. Kronik ürtiker tanılı hastalarda yapılması önerilen testler (2)

Kronik spontan ürtikerde yapılması önerilen testler	
Rutin tanısal tetkik	Öyküye dayalı ileri tanısal tetkikler
Tam kan, ESH, CRP	- Enfeksiyon hastalıkları (H. Piloni, İdrar kültürü vs.)
Şüpheli ilaçların kesilmesi	- Tiroid hormon ve otoantikorları - Üç hafta süre ile psödoallerjensiz diyet - Otolog serum deri testi - Gerekli durumlarda deri biyopsisi
Kronik Uyarılabilir Ürtikerde yapılması önerilen testler	
KUÜ alt tipi	Önerilen test
Semptomatik dermografizm	Ön kol ön yüzü veya üst sırt derisi künt düzgün bir cisim ile çizilmesinden sonra 10 dakika sonra ürtiker ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Kolinerjik ürtiker	Otuz dakika eforlu egzersiz (koşu bandı veya bisiklet) veya 42 °C sıcak banyo ile provokasyon yapılır. Testten 10 dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif kabul edilir.
Soğuk ürtikeri	Ön kol ön yüzüne 5 dakika süreyle ince plastik bir torbada buz küpü uygulanır ve 10 dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Gecikmiş basıncı ürtikeri	Omuz, üst sırt, uyluk veya ön kol volar yüzüne 7 kg ağırlık, 3 cm genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika süreyle asılır. Altı saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Sıcak ürtikeri	Ön kol ön yüzüne 5 dakika süreyle 44 °C sıcaklığında termofor uygulanır. On dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif kabul edilir.
Solar ürtiker	Kalça bölgesine 6 J/cm ² UVA, 60 mJ/cm ² UVB ve görünür ışık (projektör) uygulanır. On dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Titreşim anjiyoödem	Ön kol ön yüzüne 10 dakika süreyle titreşim aleti (1000 rpm) ile titreşime maruz bırakılır. On dakika sonra anjiyoödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Akuajenik ürtiker	Vücut ısısında ıslak giysi 20 dakika süreyle giydirilir. Otuz dakika içinde ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.

Tablo 5. İkinci kuşak antihistaminikler ve dozları (2).

Antihistaminik dozları			
Setirizin	Şurup/damla	2-12 yaş arası: 5 mg/gün	12 yaş ve üzeri: 10 mg/gün
Loratadin	Şurup	2-12 yaş arası: 5 mg/gün	12 yaş ve üzeri: 10 mg/gün
Levosetirizin	Şurup/damla	2-6 yaş arası: 2x1,25 mg	6 yaş üzeri: 5 mg/gün
Desloratadin	Şurup	6-11 ay arası: 1 mg/gün 6-11 yaş arası: 2,5 mg/gün	1-5 yaş arası: 1,25 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 5 mg/gün
Feksofenadin	Şurup	6 ay-2 yaş arası: 2x15 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 120-180 mg/gün	2-11 yaş arası: 2x30 mg/gün
Rupatadin	Tablet	12 yaş ve üzeri: 10 mg/gün	

İngiliz kılavuzunda başka bir antihistaminik veya lökotrien reseptör antagonisti eklenmesi, Türkderm kılavuzunda ise başka bir antihistaminik tedavisine geçilmesi önerilmektedir (1,2,6,8,9). Hastamız tarafımıza başvurmadan önce 2. Kuşak bir antihistaminik (ebastin) etkin dozda (2 tablet/gün) almasına rağmen yakınmaları devam ettiği için tedavi başka bir antihistaminik ilaca (setrizin) maksimum dozda (4 tablet/gün) geçilmiştir. Maksimum dozda antihistaminik tedavisi 4 haftadan uzun süre kullanılmasına rağmen yanıt alınmadığı için tedaviye omalizumab eklenmiştir. Omalizumab bir monoklonal anti IgE antikordur. Etkinliğini; eerbtest IgE'ye bağlanarak, eerbtest IgE düzeyini düşürerek, mast hücre ve bazofillerdeki IgE reseptörlerini ve IgE reseptör ekspresyonunu azaltarak gösterir. İmmünglobulin E düzeyinden bağımsız olarak 300 mg/4 hafta dozunda başlanması ve devam edilmesi önerilmektedir (1,2). Ayrıca bazı kaynaklarda 150 mg/4 hafta başlanma-

sı ve yanıt alınmadığında 300mg/4 hafta doza çıkılması önerilmektedir (2). Olgumuzda omalizumab başlangıçta 150 mg/4 hafta olarak başlanmıştır. Omalizumab kullanım sonrası yakınmaları azalan hastanın tedavinin 3 ayında ürtiker oluşumu tamamen kaybolmuştur. Tam remisyona gelişiminden yaklaşık 6 ay sonra omalizumab kesilmiştir. Hasta halen remisyonda olarak takip edilmektedir.

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414.
2. Kocatürk Goncu E, Aktan S, Atakan N, Bülbül Baskan E, Erdem T, Koca R, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of urticaria-2016. *Turkderm e Arch Turk Dermatol Venerol* 2016;50:82e98.
3. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. *Skin Therapy Lett*. 2013;18(7):5-9.
4. Stull D, McBride D, Georgiou P, Zuberbier T, Grattan C, Balp M-M: Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative? *Allergy* 2014;69(suppl 99):317.
5. Cavkaytar O, Arik Yılmaz E, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Sackesen C, Soyer OU. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015 Feb;70(2):153-60.
6. Harmançi K, Arga M, Uysal P, Asilsoy S, Çetinkaya F et al. Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology Position Paper: Diagnosis and Management of Urticaria. *Asthma Allergy Immunol* 2018; 16:Supplement: 2, 97-122
7. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1139-1150.
8. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015 Mar;45(3):547-65.
9. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1270-7.