

# Alerjinin Bilinmez Sorununa Tanısal Yaklaşım: Kronik Ürtiker ve Anjioödem

Gürkan KILIÇ \*, Nermin GÜLER \*\*, Zeynep TAMAY \*\*\*

## Alerjinin Bilinmez Sorununa Tanısal Yaklaşım: Kronik Ürtiker ve Anjioödem

Altı haftadan uzun süren ürtiker olarak tanımlanan kronik ürtikerin nedeni çoğunlukla bulunamamaktadır. Kronik ürtikerli vakaların yarısına anjioödem de eşlik eder. Tanı temel olarak hastanın anamnezine dayanmaktadır. Kronik otoimmün ürtikerli çocukların % 30-40'ında IgE ya da IgE reseptörüne karşı fonksiyonel otoantikolar saptanmaktadır. Otolog serum deri testi kronik otoimmün ürtiker için yapılması gereken bir tarama testidir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik ürtiker, anjioödem, çocuk

Çocuk Dergisi 2009; 9(2):68-75

## Unknown Problem of Allergy: Chronic Urticaria and Angioedema

The etiology of chronic urticaria (CU), defined as recurring attacks of hives lasting for 6 weeks, often remains unrecognized. Half of patients with chronic urticaria have also angioedema. The diagnosis is based principally on the patient's history. It has been shown that approximately 30 %-40 % of children with CU produce functionally active autoantibodies directed against IgE or IgE receptor defined as chronic autoimmune urticaria (COU). Autologous serum skin test possibly should be performed in children as a screening test for idiopathic autoimmune CU.

**Key words:** Chronic urticaria, angioedema, child

J Child 2009; 9(2):68-75

## TANIM ve SINIFLANDIRMA

Ürtiker (kurdeşen) vazodilatasyon, kan akımı ve vasküler geçirgenlik artışı nedeniyle oluşan deriden kabarıklık, kırmızı ve kaşıntılı deri döküntüsüdür. Submukoza ve deri altı dokunun tutulması ile oluşan şişliklere ise anjioödem adı verilir. Anjioödem ürtikere göre daha az kaşınır hatta ağrılı olabilir <sup>(1,2)</sup>. Ürtiker, vakaların % 50'sinde tek başına görülürken, vakaların % 40'ında anjioödem ile birlikte gözlenir. % 10 vakada ise anjioödem tek başına ön plandadır <sup>(3,4)</sup>. Ürtiker lezyonları genellikle 8-12 saat içinde belirginleşir, 24 saat içinde kaybolur. Oysa anjioödem gerilemesi günler sürebilir <sup>(2)</sup>.

Ürtiker ve anjioödem belli başlı özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir <sup>(5)</sup>.

Tablo 1. Anjioödem ve ürtikerin karşılaştırılması.

Ürtiker	Anjioödem
Eritem ile çevrili değişik büyüklükte kabartı	Alt dermis ve subkutan dokunun ani şişliği
Kaşıntı, bazen yanma hissi	Sıklıkla muköz membranların tutulumu
1-24 saat içinde normale gelmesi	Ürtikere göre daha geç (>72 saat) düzelmesi

Haftada en az iki kez tekrarlayan, altı haftayı geçmesine rağmen devam eden ürtiker "kronik ürtiker" olarak adlandırılır <sup>(1,6)</sup>.

Kronik ürtikerin (KÜ) klinik sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir <sup>(1,2)</sup>.

## KRONİK ÜRTİKER PATOGENEZİ

Ürtiker ve anjioödem gelişmesinde mast hücrelerinden salınan histaminin rol oynadığı yıllardır bilinen bir gerçektir. Ancak, kronik ürtikerde mast hücre sayıları hakkında görüş birliği yoktur. Mast hücre sayısının konvansiyonel boyalar ile bakıldığında art-

**Alındığı tarih:** 01.05.09

**Kabul tarihi:** 25.05.09

\* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Uzm. Dr.

\*\* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Prof. Dr.

\* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Doç. Dr.

**Tablo 2. Kronik ürtikerin klinik sınıflaması.**

1. Olağan (sıradan) ürtiker (diğer sınıflamalardan birine girmeyen ürtiker): İdiyopatik, otoimmün, infeksiyon ile ilişkili, psödoalerjik
2. Fiziksel ürtiker
3. Alerjik kontakt ürtiker (IgE'ye bağlı)
4. Ürtikeriyel vaskülit
5. Anjioödem (ürtikersiz): İdiyopatik, ilaçlara bağlı, herediter anjioödem

mış olduğu; triptaz ile normal sayıda olduğu gösterilmiştir (7). Ancak, kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda mast hücrelerinin mediyatör içeriğinin daha kolay salındığı, intradermal kodein (17) ve 48/80 maddesi (8) ile gösterilmiştir. Mediyatör salınımı eğilimindeki bu artışın nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir.

Mast hücrelerinden mediyatör salınımına neden olan immunolojik ve immunolojik olmayan bir çok faktör (opiyatlar, nöropeptitler, kök hücre faktörü, C3a ve C5a anaflatoxinler, alerjen bağlayan spesifik IgE, IgE ya da yüksek afiniteli IgE reseptörüne karşı gelişen otoantikorlar) gösterilmiştir. İmmunolojik olmayan faktörlerin rolü pek iyi bilinmemektedir.

Spesifik IgE'ye antijenin bağlanması ile oluşan tip I hipersensitivite reaksiyonları kronik ürtikerden çok akut ürtiker vakaları için geçerli bir neden olarak görülmektedir. Hayvan çalışmalarında LTB4 ve C5a gibi mediyatörlerin nötrofil-bağımlı bir mekanizma ile plazma kaçışına yol açtığı gösterilmiştir (9). Dolayısı ile antihistaminiklerin histaminden bağımsız doku ödemi engelleyemedikleri ve anjioödem kontrol etmekte yetersiz kaldıkları görülmektedir.

Gıda katkı maddelerine ve diyetdeki salisilatlarla karşı gelişen psödoalerjik reaksiyonlar halen tartışmalıdır (10). Psödoalerjik reaksiyonların mekanizması tam olarak bilinmemekte, prostaglandin yerine artmış lökotrien sentezi suçlanmaktadır.

Besinlerin neden olduğu IgE'ye bağlı alerjik reaksiyonların tek başına ürtikeriyel döküntüye yol açması ender bir durumdur. Genellikle orofarengal kaşıntı, hışıltı, kusma ve karın ağrısı gibi diğer semptomların eşlik etmesi beklenir (2).

Fiziksel ürtikerli hastalardaki mast hücre degranülasyonunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bazı dermografizm, kolinerjik, soğuk ve solar ürtiker

vakalarında immünglobulin serum faktörü tespit edilse de semptomatik dermografizm ve kolinerjik ürtiker hastalarında histamin salınımına neden olan bir otoantikor gösterilememiştir (1).

Hepatit C, hepatit B, EBV infeksiyonlarında olduğu gibi immün kompleks yoluyla aktive olan kompleman sistemi anaflatoxin C5a yolu ile mast hücrelerinden histamin salınımına yol açabilmektedir (11,12).

Psikolojik stresin ürtiker ve anjioödemini tetiklediği bilinmektedir. Kronik ürtikerli hastalarda kortikotropin salıcı hormonun (CRH) CRH-R1 reseptörlerinde up-regulasyon olduğu bunun da CRH'ya bağlı deride mast hücre degranülasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (13). Kronik idiyopatik ürtikerli hastalar ile normal kontroller arasında bazofil sayıları açısından CRH, adrenokortikotropin hormon (ACTH) ve kortizol uyarısı sonrası bir fark bulunmasa da bazofil aktivasyonunun CRH, ACTH ve kortizol sonrası KÜ hastalarında daha fazla olduğu ve serum kortizol düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14).

*H.pylori* infeksiyonunun kronik ürtikerdeki rolü henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. *H.pylori* ile ilişkili lipoproteine karşı gelişen IgG ve IgA antikorlarının patogenezdaki rol oynayabileceği ya da bakteriye karşı gelişen antikorların kompleman tüketimine yol açarak lezyonlara neden olabileceği bildirilmiştir (15). KÜ olan hastalarda *H.pylori* eradikasyonu sonrası klinik bulguların gerilediği bir çok çalışmada bildirilmiştir (16). Ancak, tam aksine eradikasyondan yararlanmayan vakaların da varlığı gösterilmiştir (17).

## OTOİMMÜN ÜRTİKER

“Kronik otoimmün ürtiker” tanımı mast hücreleri ve bazofillerdeki IgE reseptörlerine çarpaz bağlanan fonksiyonel otoantikorlar ile bilgilerdeki ilerlemelelerin ışığında daha çok kullanılır olmuştur (18). Daha önceleri kronik idiyopatik ürtiker olarak tanımlanan vakalar günümüzde iki grupta incelenmektedirler: Kronik otoimmün ürtiker (KOÜ) ve kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ). KOÜ vakaların % 40-50'sini oluşturmaktadır (7). Her iki gruptaki hastaların yaklaşık % 40'ında özellikle yüz, dudak, dil, farenks ve ekstremiteleri tutan anjioödem gözlenmektedir.

Otoantikor pozitif ve negatif kronik ürtikerlerin kli-

nik bulguları birbirine benzerdir, ancak otoimmün ürtikerli vakaların semptom ve bulguları daha ciddi seyretmektedir (19).

Sabroe ve ark. (20) 78 kronik idiyopatik ürtikerli hastanın % 26'sında fonksiyonel histamin salınımına neden olan anti- FcεRIα antikoları; % 15'inde fonksiyonel olmayan anti- FcεRIα antikoları; % 9'unda mast hücrelerine özgül histamin saldırganı faktör ve % 9'unda anti-IgE antikorları saptamıştır. Hastaların % 41'inde ise herhangi bir faktör bulmamışlardır. Kronik ürtikerli çocukların % 30-50'sinde IgE reseptörünün alfa alt birimine ya da mast hücrelerine bağlanmış IgE'ye karşı gelişen IgG tipi antikorlar saptanmıştır (21,22).

### Otoantikoların belirlenmesi

#### a) *In vivo* testler: Otolog serum deri testi (OSDT)

Malmros (23) 1946 yılında kronik ürtikerli bazı hastaların serumları kendi derilerine enjekte edildiğinde ani bir kızarıklık ve kabartı oluştuğunu bildirmiştir. Daha detaylı klinik, immunolojik ve histolojik çalışma 1986 yılında yapılmıştır. Grattan (24) 12 kronik ürtikerli hastanın yedisinde remisyonda olmadıkları dönemde intradermal otolog serum enjeksiyonu sonrası görünüm, histoloji ve iyileşme seyri olarak spontan ürtikeriyel döküntülere benzeyen lezyonların geliştiğini göstermiştir. Bu gözlem günümüzde otolog serum deri testi olarak kullanılmaktadır.

OSDT aktif kronik idiyopatik ürtikerli hastaların % 50-60'ında pozitif saptanmış, fiziksel ürtiker ya da sağlıklı vakalarda gösterilmemiştir (20). OSDT in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren in vivo test yöntemidir (1). Hasta serumunun enjeksiyonundan otuz dk. sonra değerlendirildiğinde normal salınım enjeksiyonuna göre 1,5 mm ve daha fazla oluşan pembe renkli kabartı pozitif kabul edildiğinde testin % 70 duyarlılığının, % 80 özgüllüğünün olduğu gösterilmiştir (25).

OSDT, KİÜ dışında kronik hastalığı olan hastalarda ya da sağlıklı vakalarda enderen pozitif bulunmuştur (19,20). Ancak, literatürde tam tersi sonuç bildiren az sayıda çalışma da yayımlanmıştır. Solunum yolu alerjisi ya da alerjik riniti olan vakaların % 30-47'sinde ve sağlıklı vakaların yaklaşık % 40'ında OSDT pozitifliği bildirilmiştir (26,27).

Mast hücrelerinin kronik aktivasyonunun, salınan mediyatörler nedeni ile direkt olarak semptomların artışına yol açtığı ya da Th2 sitokinler nedeni ile indirekt olarak IgE yollu alerjik bir hastalık riskini arttırdığı iddia edilmiştir (26). Yine benzer bir çalışmada non alerjik astım ve rinitli hastalar ile alerjik astımlı hastalarda % 20'ye varan oranlarda OSDT pozitifliği saptanmıştır (28). Fakat bu çalışmalarda OSDT pozitifliği histamin salınım testi ile doğrulanmadığından dolayı sonuçları şüphe ile karşılamak gerekmektedir.

Asya ülkelerinde yapılan çalışmalara baktığımızda Godse (29), yaşları 15-55 arasında değişen 45 Hintli kronik ürtiker hastasında OSDT pozitifliğini Batı ülkelerindeki orana göre daha düşük (% 26.67) bulmuştur. Yine Kulthanan (30) Taylandlı erişkin kronik idiyopatik ürtikerli 60 hastanın 15'inde (% 24,5) OSDT pozitifliği saptamıştır. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada KİÜ vakalarının % 25,9'unda OSDT pozitifliği bulunmuş ve bu oranın literatürde batı ülkelerinde bildirilenden daha düşük olduğu görülmüştür (31). Dolayısı ile ülkemiz ve doğu toplumlarında otoimmün ürtikerin sıklığı ile ilgili daha yüksek hasta sayıları ile erişkin ve çocuk vakalarda yapılacak olan çalışmalar OSDT pozitifliğinin irksal farklılığını açıklayabilecek genetik temelli araştırmalara ışık tutabilir. Sonuç olarak, otoimmün patolojide tetikleyici görev yapabileceği düşünülen HLA alelleri ile otoimmün ürtiker arasındaki ilişkinin gösterilmesi de bu hipotezi desteklemektedir (32).

#### b) *In vitro* testler

ELİSA ya da Western Blot yöntemleri ile serumdaki fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan total antikorlar ölçülebilmektedir. Diğer otoimmün bağ dokusu hastalıklarında ve diğer kronik ürtiker tiplerinde de bu antikorlardan bulunduğu için bu testlerin özgüllüğü oldukça düşüktür (33).

Bugün için en yararlı in vitro test otoantikolarla bağlı bazofil ve deri mast hücrelerinden histamin salınımının gösterilmesidir (34). Anti- FcεRIα antikorlarının saptanması için donör bazofilleri laktik asit ile muamele edilerek IgE'lerinden ayrılması sağlanır. Ayrıca bazofiller IgE ile duyarlılaştırılarak anti-IgE antikorları saptanmaya çalışılır. İnkübasyon ortamına İL-3 eklenerek ölçüm daha duyarlı hale getirilir (35). Bazı

araştırmacılara göre test için mast hücreleri bazofillere göre daha çok tercih edilmelidir <sup>(36)</sup>.

Kronik ürtiker tanısında en yeni kullanılan tanı yöntemlerinden biri de CD63 ve CD203c gibi bazofil aktivasyon göstergelerinin akım sitometrisi kullanılarak ölçümüdür <sup>(37)</sup>. OSDT pozitif KIÜ'li hastaların serumları atopik donörün bazofilleri ile inkübe edildiğinde hedef bazofillerde CD63 ekspresyonuna neden olmaktadır <sup>(38)</sup>. Szegedi ve ark. <sup>(39)</sup> mast hücre ve bazofil aktivasyon göstergesi olan CD63 ile histamin salınımı arasında direkt korelasyon olduğunu göstermiştir. Frezzolini ve ark. <sup>(40)</sup> ise atopik hastaların kanı kullanıldığında OSDT pozitif kronik ürtikerli hastalarda OSDT negatif hastalara göre daha fazla bazofil CD63 ekspresyonu olduğunu belirlemiştir.

CD63, bazofil ve mast hücreleri dışında trombosit ve monositlerde de eksprese edilmektedir. Halbuki CD203c (ektonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz) ektoenzimi yalnızca bazofil, mast hücresi ve CD34 progenitor hücrelerde bulunmaktadır <sup>(41)</sup>. Donor bazofillerinde CD203c ekspresyonunun OSDT pozitifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir <sup>(42)</sup>. Bazofil aktivasyon göstergelerinin ekspresyonu akım sitometrisi kullanılarak saptanabiliyor olması nedeni ile bu testin ileride otoimmün kronik ürtiker için bir tarama testi olabileceğini söylemek olasıdır <sup>(33)</sup>.

Kronik ürtiker hastalarında anti- FcεRIα otoantikoları dışında başka mekanizmaların da rol oynayabileceği öne sürülmüştür <sup>(43)</sup>. Ekstrinsik koagülasyon yolu aktivasyonu sonucu oluşan trombinin ödem ve vasküler geçirgenliği arttırdığı, mast hücre aktivasyonu ve degranülasyonu ile anflatoksin C5a oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir <sup>(44)</sup>. Ayrıca, fibrinolitik göstergesi D-dimer düzeylerinin ciddi kronik ürti-

kerli hastalarda hafif ürtikerli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu satanmıştır <sup>(45)</sup>.

### Otoimmünite, tiroid hastalığı ve kronik ürtiker

Kronik ürtiker ve anjioödem patogeneğinde otoimmünitenin rol oynayabileceği düşüncesi ilk olarak bu hastalarda antitiroid antikolarının yüksek saptanması nedeni ile düşünülmüştür. Leznoff ve Sussman <sup>(46)</sup> kronik idiyopatik ürtikerli 624 vakanın %14'ünde anti-mikrozomal ve anti-tiroglobulin antikolarının yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, tiroid antikor pozitifliği olan 46 kronik ürtiker hastasına L-tiroksin vermişler ve sekizinde dört haftada remisyona sağlamışlardır. Kronik ürtikerli hastalarda tiroid otoantikor pozitifliği insidansı % 15 ile % 24 arasında bildirilmiştir <sup>(47,48)</sup>.

Otoimmün tiroid hastalığı ile kronik ürtiker arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Büyük olasılıkla spontan ya da infeksiyon sonrası gelişen tiroid dokusundaki inflamasyon sonucu salınan antijenler immün yanıtı tetiklemektedir.

### FİZİKSEL ÜRTİKER

Fiziksel ürtiker kronik ürtiker vakalarının yaklaşık % 20-30'unda saptanmıştır. Fiziksel ürtiker tek başına olabileceği gibi diğer ürtiker tipleri ile bir arada da (kolinerjik ve dermografizm gibi) görülebilir. Fiziksel ürtikerler genellikle ürtikeriyel döküntü ya da anjioödem tablosunda, ender olarak da anafilaksi ile başvurlar.

Fiziksel ürtiker tipleri, tetikleyen faktörler ve tanısal testler Tablo 3'te gösterilmiştir <sup>(5)</sup>.

Tablo 3. Fiziksel ürtiker tipleri ve tanısal testler.

Fiziksel ürtiker tipi	Tetikleyen faktörler	Tanısal testler
Dermografizm	Minör travma	Derinin çizilmesi
Kolinerjik	Egzersiz, emosyon, sıcak banyo	Egzersiz ya da sıcak banyo sonrası
Geç basınç	Oturma, yatma, sıkı giyinme	Omuz ya da uyluk bölgesine 0.2-1.5 kg/cm <sup>2</sup> 10-20 dakika ağırlık uygulaması
Soğuk	Soğuk suda yüzme, soğuk rüzgâr	Ön kol iç yüzüne 10 dk. buz uygulaması
Egzersiz	Fiziksel hareket	Egzersiz (±besin alımı) öyküsü
Akuajenik	Soğuk ya da sıcak su ile temas	Vücut sıcaklığında 20 dk. ıslak havlu tatbiki
Solar	Güneş ışını ile temas	Değişik dalga boyunda UV ve görülebilir ışık tatbiki
Vibratuvar	Vibratuvar alet kullanımı	Dört dk. vibrasyon

## ÜRTİKERİYEL VASKÜLİT (ÜV)

ÜV kronik ürtikerin ender görülen (<% 5) bir çeşididir. Kronik ürtikerin klinik bulgularına deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülitin eşlik ettiği tablodur. Hastaların çoğunda sistemik semptomlar (artralji, artrit, karın ağrısı vb.) ve ender olarak böbrek tutulumu eşlik eder. Hipokomplementemi, CH50, C2, C4 düşüklüğü görülebilir. Vakaların % 30-75'inde dolaşımda immün kompleksler tespit edilmiştir <sup>(1,49)</sup>. Düşük molekül ağırlıklı presipitinlerin C1q ile etki ettiği ve C1q düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir <sup>(49)</sup>. Bazı vakalarda SLE, kronik hepatit B ya da C infeksiyonları ile ilişki saptanmıştır.

## ANJİÖDEM

Genellikle ürtiker ile beraber gözlenen anjioödem klinik sınıflaması Tablo 4'te özetlenmiştir <sup>(50)</sup>.

**Tablo 4. Anjioödem klinik sınıflaması.**

Ürtikerin eşlik ettiği anjioödem	Ürtikerin eşlik etmediği anjioödem
Alerjik NSAİ ilaçlara bağlı İnfeksiyon	İdiyopatik ACE inhibitörlerine bağlı Hereditör anjioödem (HAE) (C1 INH eksikliği)
KİÜ ya da KOÜ ile ilişkili	C1 inhibitör düzeyi normal HAE (kadınlarda)
Alerjik kontakt ürtiker ile ilişkili Fiziksel ürtiker ile ilişkili	Akiz C1 inhibitör eksikliği

## Hereditör anjioödem (HAE)

Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Komplemanın birinci komponentinin inhibitörünün (C1 INH) kantitatif (HAE tip 1) ya da fonksiyonel defekti (HAE tip 2) söz konusudur. Son yıllarda özellikle kadınlarda östrojen ve gebelik ile provoke olduğu düşünülen kantitatif ve fonksiyonel C1 INH aktivitesinin normal olduğu gösterilen üçüncü bir tip de bulunmuştur (HAE tip 3) <sup>(51)</sup>.

Vücudun değişik yerlerinde ürtiker olmadan anjioödem görülür. Bazen travma sonucu ortaya çıkar. Vakaların yarısında diş çekimi gibi minör bir travma öyküsü bildirilmiştir. Diğer tetikleyici faktörler egzersiz, emosyonel stres ve alkol tüketimidir. En önemli komplikasyon, bu hastalarda mortaliteye

neden olabilen larenks ödemidir <sup>(52)</sup>. Büyük bir seride vakaların % 10'unun entübasyon gerektiren solunum sıkıntılarının olduğu bildirilmiştir <sup>(53)</sup>. Bazen bağırsak duvarındaki ödeme bağlı olarak şiddetli karın ağrıları olabilir ve diğer akut abdomen durumları (apandisit, Ailevi Akdeniz Ateşi gibi) ile karışabilir

Semptomsuz ve atak dönemlerinde serum C4 düzeyi düşüktür. C4 tayini yapmak tanı için en kolay yoldur. C1 esteraz inhibitör düzeyinin de düşük bulunması tanıyı kesinleştirir. HAE vakalarının % 15-20'sinde ise C1 INH düzeyi normal bulunmasına karşın fonksiyonu bozuktur (HAE tip 2). Aile öyküsü kesinlikle sorgulanmalıdır.

Akut ataklar sırasında taze donmuş plazma veya C1 inhibitör konsantresi ile yerine koyma tedavisi yapılabilir. Antihistaminikler ve steroidler tedavide etkisizdir. Subkutan adrenalin yararlı olabilir. Sık atak yaşayan hastalara ya da işlem öncesi profilaksisi amacı ile danazol/stanazolol gibi hafif androjenler ya da traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanlar kullanılabilir <sup>(52)</sup>.

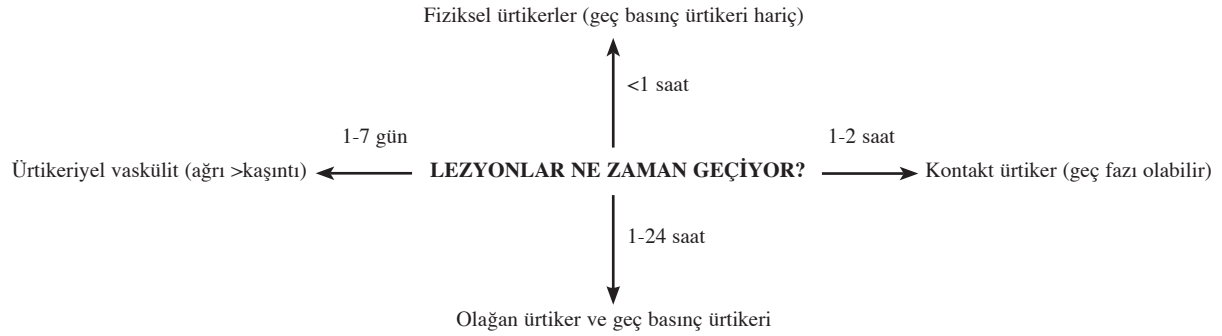
## KRONİK ÜRTİKER VE ANJİÖDEM TANISI

Ürtikerin tanısı genellikle klinik olarak konur. Kozel ve ark. <sup>(54)</sup> tarama testlerinin kronik ürtiker ya da altta yatan hastalığın tanısının konmasında çok büyük bir yarar getirmediğini göstermiştir.

Döküntülerin sıklığı, başlangıcı, tetikleyen faktörler, kaybolma süresi, atakların yinelenme süresi öncelikle sorgulanmalıdır. Lezyonların kaşıntılı ya da ağrılı olup olmadığı belirlenmeli, döküntülerin şekli, yeri, dağılımı not edilmelidir. İlaç, aile ve tedaviye yanıt anamnezi iyi alınmalıdır <sup>(2)</sup>.

Alerjik nedene yönelik sorular (gıda alımından sonra 60 dk. içinde olup olmadığı; egzersiz yaptıktan sonra alınan belirgin bir gıda alımından sonra olup olmadığı; kedi, çim, gıda, lateks gibi duyarlı olunan bir alerjenle temas ettikten sonra gelişip gelişmediği; özellikle aspirin, NSAİİ, ACE inhibitörü gibi ilaç alımından sonra olup olmadığı) sorulmalıdır.

Döküntülerin süresinin kronik ürtiker tanısı için en önemli gösterge olduğu bildirilmiştir <sup>(1)</sup> (Şekil 1). Ayrıca, döküntülerin şekli ve vücuttaki dağılımı da



Şekil 1. Döküntülerin süresine göre kronik ürtiker ayırıcı tanısı.

tanıda yardımcı olabilir. Dermografizmde lineer lezyonlar; kolinerjik ürtikerde küçük papüler kabartılar; soğuk ürtikerinde özellikle bacaklarda geniş, endüre lezyonlar görülür. Basınç ürtikerine bağlı döküntüler daha çok el ve ayak içlerinde ve sırtta gözlenir <sup>(1,49)</sup>.

Kronik ürtiker tanısı için yapılması gereken tetkikler **Deri delme testi:** Gıda alerjisi kronik ürtikerin ender bir nedenidir. Gıdalar akut intermittan ürtiker semptomlarından daha fazla sorumludurlar. Pratik bir yaklaşım olarak hastaya aeroalerjenler ile deri delme testi yapılmalı, pozitif bulunursa ya da hasta özellikle bir gıda anamnezi veriyorsa gıdalar ile deri delme testi de yapılmalıdır. Yanlış pozitif sonuçları azaltmak için alerji testleri öykü dikkate alınarak yorumlanmalıdır.

**Tam kan sayımı:** Parazitik infeksiyonlarda ve bazı ilaç reaksiyonlarında eozinofili, ürtikeriyel vaskülitte nötrofili saptanabilir.

**İdrar analizi:** Hematüri ve proteinüri idrar yolu infeksiyonu ya da vaskülitte bağlı böbrek tutulumu ile ilişkili olabilir.

**Eritrosit sedimentasyon hızı:** Kronik infeksiyon, vaskülit ve paraproteinemi gibi sistemik hastalıklarda yükselebilir.

**Kryoglobulinler:** 37°C'de alınan ve taşınan pıhtılaşmış kan örneği sekonder soğuk ürtikeri tanısı için kryoglobulinler açısından tetkik edilebilir.

**Tiroid hormonları ve otoantikolar:** Kronik otoimmün ürtiker tanısını destekleyen tiroid otoantikolar pozitifliği (hasta ötiroid olsa da) saptanabilir.

**Parazitoloji:** Parazitler ve kronik ürtiker ilişkisi tam olarak ispatlanmasa da, açıklanamayan eozinofilisi olan vakalarda dışkı ya da gerekirse serolojik incelemeler yapılabilir.

**Provokasyon testleri:** Kolinerjik ürtiker ısı, stres ve egzersiz ile tetiklenir. Dermatografizmden deri delme testi sırasında şüphe duyulur ve deri hafifçe çizildiğinde (<36 g/mm<sup>2</sup>) 10 dk. içinde kabartı oluşur. Akuajenik ürtiker için ilgili vücut kısmı 37°C suyun içine konur ya da derinin üstüne ıslak havlu konarak gözlenir. Soğuk ürtikeri için plastik bir poşet içindeki buz küpü ön kol üstüne 20 dk. süre ile tatbik edilir (derinin tekrar ısınması beklenir).

**Deri biyopsisi:** Özellikle vaskülit şüphesinde yapılmalıdır.

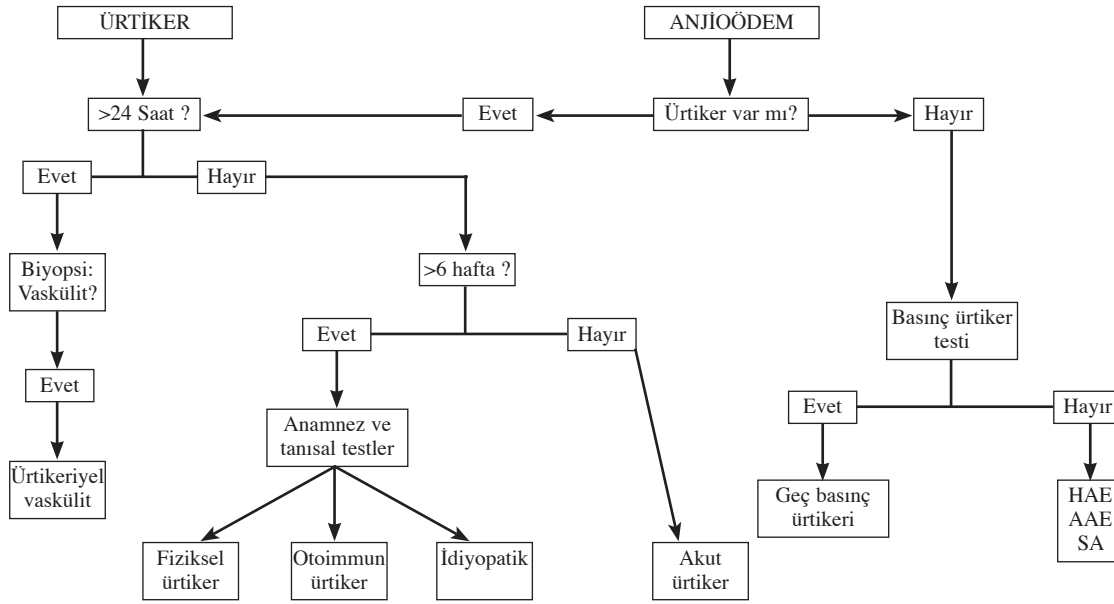
**Otolog serum deri testi (OSDT):** Otoimmün ürtiker ayırımı yapmak için bir tarama testidir.

**Semptom günlüğü:** Özellikle gıda alerjisi düşünülen vakalarda kullanılabilir.

**Kompleman düzeyleri:** C1 inhibitör eksikliğinde ürtiker görülmediği için C1 inhibitör ölçümüne gerek yoktur. İzole anjioödemli vakalarda C4 ve C1 inhibitör düzeyi, vaskülit düşünülen vakalarda da C3 ve C4 düzeyi bakılabilir.

**Endoskopi:** Anjioödemli vakalarda tanı şüphede kaldı ise akut atak sırasında larenksi görüntülemek amacı ile fiberoptik nazoendoskopi yapılabilir.

Ürtiker ve/veya anjioödem ile başvuran bir hastanın tanısını koymak için kullanılacak algoritma Şekil 2'de gösterilmiştir <sup>(5)</sup>.



HAE: Hereditær anjioödem;, AAE: Akiz anjioödem; SA: Spontan anjioödem

Şekil 2. Ürtiker ve anjioödem için tanısal algoritma.

Kronik ürtiker ender görülen bir klinik tablo olmasına rağmen, etiyojisi ve patofizyolojisi hakkında bildiklerimiz çok azdır. Çoğu vaka idiyopatik olarak kalmaktadır. Tedavinin başarılı olması büyük ölçüde tanının uygun olmasına bağlıdır. Bunun için tanı sabırla tam bir sistematik değerlendirme yapmayı ve düşünerek mantıklı bir yaklaşımı gerektirir.

## KAYNAKLAR

1. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:645-57.
2. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSAIC guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37:631-50.
3. Kaplan AP. Clinical practice Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346:175-9
4. Vazquez NF, Meida Arvizu VM, Sanchez Nuncio HR, Villanueva Carreto ML, Guidos Fogelbach GA. Prevalence and potential triggering factors of chronic urticaria and angioedema in an urban area of northeastern Mexico. *Rev Alerg Mex* 2004; 51:181-8.
5. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61:316-20.
6. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:363-8.
7. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:360-4.
8. Be'dard PM, Brunet C, Pelletier G, He'bert J. Increased compound 48/80 induced local histamine release from nonlesional skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:1121-5.
9. Ley K. Integration of inflammatory signals by Rolling neutrophils. *Immunol Rev* 2002; 186:8-18.
10. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75:484-7.

11. Siddique N, Pereira BN, Hasan AS. Hepatitis C and urticaria: cause and effect? *Allergy* 2004; 59:668.
12. Vaida GA, Goldman MA, Bloch KJ. Testing for hepatitis B virus in patients with chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:193-8.
13. Papadopoulou N, Kalogeromitos D, Staurianes NG, Tiblalex D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 2005; 125:952-5.
14. Dyke SM, Carey BS, Kaminski ER. Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(1):86-92.
15. Bakos N, Fekete B, Prohaszka Z, Fust G, Kalabay L. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-kDa *Helicobacter pylori*-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy* 2003; 58:663-7.
16. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C. Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo-controlled double blind study. *Allergol Immunopathol* 2002; 30:255-8.
17. Burova GP, Mallet AI, Greaves MW. Is *H. pylori* a cause of chronic urticaria? *Br J Dermatol* 1998; 139:42.
18. Grattan CEH. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24:163-81.
19. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεpsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:443-50.
20. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti-FcεpsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:492-9.
21. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:341-4.
22. Brunetti L, Francavilla R, Mimiello VL, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:922-7
23. Malmros H. Auto serum test (AST). *Nordisk Med* 1946; 29:150-1.

24. **Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Bradfield JW.** A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114:583-90.
25. **Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW.** The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:446-53.
26. **Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, Mamorsky M, Pollack S, Shahar E.** The autologous serum skin test in a cohort of chronic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *JEADV* 2007; 21:35-9.
27. **Mari A.** Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133:29-39.
28. **Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O.** Evaluation of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33:754-8.
29. **Godse KV.** Autologous serum skin test in chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70:283-4.
30. **Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S.** Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007; 34:294-301.
31. **Kılıç G, Güler N, Tamay Z.** Kronik ürtikerli çocukların değerlendirilmesi (poster sunumu). XV. Ulusal Alerji ve Klinik İmmunoloji Kongresi, Antalya, Program ve Özet Kitabı, 2007.
32. **O'Donnell BF, Neill CM, Francis DM, et al.** Human leucocyte antigen class II associations in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:853-8.
33. **Sabroe RA, Greaves MW.** Chronic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006; 154:813-19.
34. **Kikuchi Y, Kaplan AP.** Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1056-62.
35. **Ferrer M, Luquin E, Kaplan AP.** IL3 effect on basophils histamine release upon stimulation with chronic urticaria sera. *Allergy* 2003; 58:802-7.
36. **Asero R, Lorini M, Chong SU, Zuberbier T, Tedeshi A.** Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1111-14.
37. **Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, et al.** Flow-assisted allergy diagnosis: Current applications and future perspectives. *Allergy* 2006; 61:1028-39.
38. **Gyimesi E, Sipka S, Danko K, et al.** Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes—a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 2004; 151:388-96.
39. **Szegedi A, Irinyi B, Gal M, et al.** Significant correlation between the CD63 assay and the histamine release assay in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2006; 155:67-75.
40. **Frezzolini A, Provini A, Teofoli P, Pomponi D, De Pita O.** Serum-induced basophil CD63 expression by means of tricolour cytometric method for the in vitro diagnosis of chronic urticaria. *Allergy* 2006; 61(9):1071-7.
41. **Buhring H-J, Streble A, and Valent P.** The basophil-specific ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) as a marker for cell activation and allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133:317-29.
42. **Yasnowsky KM, Schoen DJ, Vedanthan PK, et al.** Chronic urticaria sera increase basophil CD203c surface expression. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:179.
43. **Boguniewicz M.** The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29:433-38.
44. **Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al.** Plasma of chronic urticaria patients shows signs of thrombin generation and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1113-17.
45. **Asero R, Roboldi P, Tedeschi A, et al.** Chronic urticaria: A disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmun Rev* 2007; 7:71-6.
46. **Leznoff A, Sussman FL.** Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66-71.
47. **Kaplan AP, Finn A.** Autoimmunity and the etiology of chronic urticaria. *Can J Allergy Clin Immunol* 1999; 4:286-92.
48. **Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP.** Anti-thyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112, 218.
49. **Dibbern DA, Dreskin SC.** Urticaria and angioedema: an overview. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24:141-62.
50. **Kaplan AP, Greaves MW.** Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:373-88.
51. **Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H.** Hereditary angioedema with normal C1 INH activity in women. *Lancet* 2000; 356:213-7.
52. **Kaplan AP, Greaves MW.** Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:373-88.
53. **Agostoni A, Cicardi M.** Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992; 71:206-15.
54. **Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD.** The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998; 134:1575-80.