

Chronická spontánní kopřivka – aktuální pohled na problematické onemocnění

MUDr. Iva Karlová

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Kopřivka je kožní onemocnění charakterizované výsevem pomfů, angioedémem nebo kombinací obojího. Pomfy se vyvíjejí rychle během minut, mizí do 24 hodin, angioedémy mohou přetrvávat až 72 hodin. Výsev pomfů může pokračovat dny, týdny i měsíce. U chronické kopřivky symptomy přetrvávají více než 6 týdnů. Chronická kopřivka se dělí na kopřivku indukovatelnou (CINDU) a chronickou spontánní kopřivku (CSU). Příčinou chronické spontánní kopřivky mohou být infekce, pseudoalergie, autoreaktivita nebo její příčina zůstává neznámá. Aktivita kopřivky je hodnocena tzv. UAS (urticaria activity score). Lékem první volby jsou nesedativní H1-antihistaminika ve standardní dávce, při nedostatečném efektu této léčby je standardní dávka H1-antihistaminik navýšena až na čtyřnásobek. Při přetrvávání projevů kopřivky i přes tuto terapii je indikována biologická léčba omalizumabem.

Klíčová slova: chronická spontánní kopřivka, nesedativní antihistaminika, omalizumab.

Chronic spontaneous urticaria – actual view on problematic disease

Urticaria is a skin condition characterised by wheals or angioedema. Wheals develop quickly in minutes, generally taking 3–8 hours, disappear up to 24 hours, angioedema could last up to 72 hours. Wheals may continue to appear for days, weeks or months. In chronic urticaria symptoms persist for over 6 weeks. Chronic urticaria is divided into chronic inducible urticaria and chronic spontaneous urticaria. Chronic spontaneous urticaria is usually caused by infection, pseudoallergy, autoreactivity or an unknown cause. The activity of urticaria is measured by urticaria activity score (UAS). Non sedating antihistamines is currently the first choice medication for symptomatic treatment. After insufficient effect of this therapy, the standard dosage of H-1 antihistamines increases up to fourfold. If symptoms of urticaria persist despite this therapy, biological treatment with omalizumab is indicated.

Key words: chronic spontaneous urticaria, non sedating antihistaminics, omalizumab.

Základní eflorescenci u kopřivky je pomfus nebo angioedém, může se jednat i o kombinaci obojího. Pomfus je svědící pupen různé velikosti, obvykle růžově červené barvy. Velikost je variabilní od špendlíkové hlavičky až do několika centimetrů. Jejich počet může kolísat od několika pomfů až po hustý generalizovaný výsev a může docházet ke splývání. Angioedém je nezánnělivý otok spodní části dermis a subcutis, který má barvu kůže nebo je erytematózní. Pomfy jsou prchavé, trvají řádově několik hodin, mizí do 24 hodin. Ústup angioedému je pomalejší, může trvat až 72 hodin (1, 2).

Pomfy i angioedém vznikají v důsledku aktivace subepidermálních mastocytů, jejich degranulací a následným uvolněním vazoaktivních mediátorů, zejména histaminu, trombocyty aktivujícího faktoru a cytokinů. V důsledku působení těchto látek dochází k vazodilataci, zvýšené permeabilitě venu a aktivaci senzického nervu (2). Někteří pacienti si nestěžují jen na kožní, ale i na systémové projevy (bolesti hlavy, kloubů, gastrointestinální obtíže), které jsou vysvětlovány systémovým působením vazoaktivních mediátorů (3).

Nejběžněji užívaná klasifikace kopřivky je založena na době trvání projevů: akutní kopřivka

trvá do 6 týdnů, chronická kopřivka déle než 6 týdnů, často mnoho měsíců i let (2).

Prevalence chronické kopřivky v populaci je odhadována na 0,5–5 %. Dělí na chronickou spontánní kopřivku (CSU) a chronickou indukovatelnou kopřivku (CINDU). Zatímco u indukovatelných kopřivek lze výsev pomfů nějakým způsobem vyvolat, u spontánních kopřivek se pupeny vysévají bez zjevné vyvolávající příčiny. U jednoho pacienta se navíc může kombinovat více typů urtikárie, např. pacient s CSU často trpí i symptomatickým dermografizmem atd.

Do skupiny indukovatelných kopřivek patří fyzikální kopřivky (urticaria factitia – symptomatický dermatografismus, pozdní tlaková, chladová, tepelná, solární kopřivka, vibrační angioedém). Kromě fyzikálních kopřivek je do skupiny indukovatelných kopřivek řazena i cholinergní, kontaktní a aquagenní kopřivka (2). Chronická spontánní kopřivka může mít známou příčinu, např. infekci, intoleranci, autoreaktivitu, vzácně maligní nádorové onemocnění. Rutinní skrínink malignit u pacientů s CSU se neprovádí. Vyloučení nádorového onemocnění je však nutno provést v případě, že možnost výskytu vyplývá z anamnézy – například při neobjasněném váhovém úbytku pacienta. V některých případech zůstává příčina kopřivky neobjasněna (2, 3).

CSU způsobená intolerancí (nealergickou hypersenzitivní reakcí) nebo alergií I. typu

Intolerance je tzv. pseudoalergická reakce nejčastěji na potravinářská aditiva – barviva, dochucovadla a konzervační látky v potravinách, případně na léky (zejména nesteroidní antiflogistika). Tato reakce je závislá na dávce pseudoalergenu a obvykle bývá opožděná, k jejímu vzniku dochází za 4–12 hodin. Diagnóza může být stanovena, pokud po 3týdenní přísné dietě s vyloučením pseudoalergenů dojde ke zlepšení kopřivky nejméně o 50 %. Dietu bez pseudoalergenů je třeba dodržovat minimálně po dobu 3–6 měsíců (3). Ve studii Magerla, který v souboru 140 pacientů s CSU sledoval odpověď na dietu bez pseudoalergenů, bylo prokázáno, že u třetiny pacientů došlo při dodržování dietních opatření ke zlepšení projevů CSU (4). Alergická reakce I. typu (IgE zprostředkovaná) na jídlo je vzácnou příčinou CSU u dospělých pacientů s denními nebo téměř denními výsevy kopřivky, ale měla by být zvažována u pacientů s občasnými projevy. Pokud je reakce zprostředkovaná IgE, dochází při vyloučení alergenů k ústupu příznaků do 48 hodin (2).

CSU způsobená infekcí či zánětem

CSU může vzniknout jako reakce na infekci nebo na zánětlivý proces. Příčinou bývají nejčastěji infekce dýchacích cest, zejména sinusitidy, tonsilitidy, infekce *Helicobacter pylori*

Tab. 1. Urticaria aktivity score

Skóre	Počet pomfů	Intenzita pruritu
0	Žádný	Žádný
1	Mírný (< 20 pomfů /24 hodin)	Mírný (přítomen, ale není obtěžující)
2	Střední (20–50 pomfů /24 hodin)	Střední (obtěžující, ale neovlivňující denní aktivitu a spánek)
3	Intenzivní (> 50 pomfů /24 hodin nebo splývající do velkých ploch)	Intenzivní (těžké svědění znemožňující normální denní činnost a spánek)

nebo parazitární onemocnění (ve vyspělých státech vzácně). V těchto případech by mělo po vyléčení infekce dojít k výrazné nebo alespoň částečné regresi onemocnění. CSU může být vyvolána i chronickým zánětem, např. gastritidou nebo cholecystitidou (3).

CSU způsobená autoreaktivitou

U pacientů s autoreaktivní kopřivkou dochází k tvorbě autoprotilátek IgG nebo IgE. IgG protilátky jsou namířeny proti IgE, nebo proti receptorům FcεR1 na mastocytech a bazofilech. Navázáním těchto IgG autoprotilátek na vázané IgE, nebo na receptor FcεR1 dochází k aktivaci mastocytů a bazofilů, a tím k uvolnění vazoaktivních mediátorů. Tyto protilátky lze detekovat testem s autologním sérem (autologus serum skin test – ASST). Při provádění ASST je aplikováno 50 μl séra intradermálně na volární plochu předloktí. Odečet je prováděn za 15 a 30 minut. Test je hodnocen jako pozitivní, pokud po aplikaci séra dojde ke vzniku pomfu, který je minimálně o 2 mm větší než ten, který se vytvoří po aplikaci stejného množství fyziologického roztoku (3). Prevalence positivity ASST u pacientů s CSU je 45 %. U další části pacientů s autoreaktivní CSU, dle některých studií až 33 %, dochází k produkci IgE autoprotilátek např. proti thyreoperoxidáze. Tyto IgE autoprotilátky se mohou vázat na mastocyty a způsobovat jejich degranulaci. U části pacientů byla zjištěna také vyšší hladina IgE protilátek proti ds DNA. Autoimunitní kopřivky jsou obvykle závažnější a obtížněji řešitelné (5, 6).

Hodnocení závažnosti kopřivky

K hodnocení aktivity a závažnosti kopřivky jsou používána různá kritéria. V klinické praxi je nejčastěji používaným hodnocením skóre aktivity kopřivky (urticaria aktivity score – UAS), které umožňuje měřit aktivitu onemocnění a odezvu na terapii. Je založeno na denním sledování symptomů onemocnění pacientem. Pacient 7 následujících dnů počítá množství

pomfů a hodnotí intenzitu pruritu. Součtem 2 položek stanovuje denní UAS, které může dosáhnout hodnoty 0–6. Týdenní skóre je součtem jednotlivých denních skóre a může dosáhnout hodnoty 0–42 (2).

V praxi méně používaný tzv. Dotazník kvality života u chronické urtikárie (CU-Q2oL – Chronic Urticaria Quality of life Questionnaire) slouží také k monitorování aktivity onemocnění (2).

Diagnostika urtikárie

Nezbytnou součástí vyšetření pacienta je podrobná anamnéza osobní, rodinná, farmakologická, alergologická, pracovní. Je důležité zaměřit se na okolnosti vzniku kopřivky, případně vyvolávající faktory, četnost výskytu a dobu trvání projevů, závislost na denní době, dnech v týdnu, dovolené a na eventuální přítomnost celkových příznaků. K vyloučení indukovatelné kopřivky se provádějí fyzikální testy (tlakový, tepelný, chladový) včetně stanovení prahové hodnoty vyvolávajících faktorů (např. kritická teplota nutná k vyvolání chladové urtikárie).

U chronické spontánní kopřivky je standardně doporučeno vyšetření krevního obrazu a markerů zánětu (CRP, případně sedimentace erytrocytů). Další vyšetření doplňujeme individuálně dle anamnézy a subjektivních obtíží pacienta. Rozšířené diagnostické postupy jsou uvedeny v tabulce (2).

Diferenciální diagnostika urtikárie

V diferenciální diagnostice je zvažována urtikariální vaskulitida, která se klinicky odlišuje pomfů přetrvávajícími 24 hodin a zejména typickým histologickým nálezem, urticaria pigmentosa (kožní mastocytóza), autoinflamatorní syndromy (např. syndromy asociované s kryopriemem), syndrom Schnitzlerové (recidivující urtikariální exantémy a monoklonální gamapatie, intermitentní febrilie, bolesti kostí, svalů, kloubů), Wellsův syndrom (granzulomatózní dermatitida s eosinofilií), námahou indukovaná anafylaxe, bradykininem zprostředkovaný angioedém (2).

Tab. 2. Doporučená laboratorní vyšetření u CSU

Rutiní diagnostické testy u CSU	Rozšířené diagnostické postupy u CSU
Krevní obraz a diferenciál, CRP, sedimentace erytrocytů	Vyloučení infekcí např. <i>Helicobacter pylori</i> (průkaz antigenu, dechový test), ASLO, sérologie, vyloučení parazitóz, ORL, zubní fokusy, parazitární onemocnění Vyšetření štítné žlázy včetně autoprotilátek Vyloučení alergie I. typu Fyzikální kožní testy Kožní test s autologním sérem (ASST) Kožní biopsie (přetrvávání urtik > 24 hodin) Kryoglobuliny (u chladové urtikárie) Dieta s vyloučením tzv. pseudoalergenů Funkční autoprotilátky

Tab. 3. Doporučené terapeutické postupy u CSU

	Linie terapie	Terapie
CSU →	1. linie terapie	Nesedativní H1-antihistaminika 2. generace ve standardní dávce
Pokud projevy CSU přetrvávají po 2 týdnech terapie standardní dávkou nesedativních H1-antihistaminik. →	2. linie terapie	Navýšení standardní dávky nesedativních H1-antihistaminik 2. generace až na čtyřnásobek
Pokud po 1-4 týdnech přetrvávají projevy těžké CSU i přes navýšenou dávku nesedativních H1-antihistaminik 2. generace. →	3. linie terapie	Omalizumab Antileukotrieny Cyklosporin A

Obr. 1. Generalizovaný výsev pomfů



Terapie

V první řadě je nutno vyloučit možné volávající faktory, zejména léčit případné infekce a zánětlivé procesy. Důležité je vysazení podezřelých léků. Zvláštní pozornost zasluhují nesteroidní antiflogistika, která obvykle nebývají příčinou chronické kopřivky, ale při jejich užívání může docházet ke zhoršení projevů CSU. Pacientům je doporučována dieta bez pseudoalergenů.

Současně s těmito opatřeními jsou indikována H1-antihistaminika, která redukuje účinek histaminu na H1-receptory na endotelových buňkách a senzických nervech. Starší H1-

antihistaminika první generace mají výraznější anticholinergní a sedativní účinky na CNS, které přetrvávají déle než jejich protisvědčivý účinek (2). Klíčovým faktorem pro účinnost antihistaminik při terapii kožních nemocí je jejich koncentrace v kůži. Ve studii Simonse, který srovnával antihistaminika první a druhé generace, bylo potvrzeno, že antihistaminika druhé generace dosahují vyšší koncentrace v kůži než starší H1-antihistaminika první generace (7). Jako lék první volby jsou u CSU doporučována nesedativní H1-antihistaminika druhé generace ve standardní dávce. Až 50 % případů CSU však zůstane rezistentních na

tuto léčbu. Pokud příznaky přetrvávají i po 2 týdnech terapie, je v druhé linii terapie doporučeno navýšit jejich dávku až na čtyřnásobek standardní dávky (2, 8).

U kopřivek, u kterých příznaky přetrvávají i při navýšené dávce H1-antihistaminik, je doporučena 3. linie terapie, do které patří dle současných guidelines v první řadě biologická léčba omalizumabem. Omalizumab je humanizovaná anti-IgE protilátka. Váže se pouze na volné IgE, po navázání na IgE vzniká biologicky inertní molekula, která brání další reakci mezi IgE a receptorem pro FcεR1. Omalizumab rychle snižuje koncentraci volného IgE téměř k nule. Kromě snížení koncentrace volného IgE dochází k tzv. down regulaci FcεR1 na efektorových buňkách, což dále zvyšuje jeho neutralizační účinek na IgE (9). Účinnost omalizumabu v léčbě CSU refrakterní k antihistaminikům byla prokázána jak v kazuistických sériích, tak i ve dvojité zaslepených a placebem kontrolovaných studiích. V terapii CSU je doporučována dávka 300 mg omalizumabu subkutánně ve čtyřtýdenních intervalech. V současné době je dle kritérií SUKLu indikována k terapii omalizumabem těžká CSU, kdy UAS 7 je vyšší nebo rovno 28, a to po předchozí konsektivní léčbě H1-antihistaminiky, při které byl minimálně po dobu 2 týdnů podáván minimálně dvojnásobek obvyklé dávky H1-antihistaminik v monoterapii nebo byla podávána kombinace H1-antihistaminik v dávkách, jejichž součet odpovídá minimálně dvojnásobku obvyklé dávky H1-antihistaminik. Pokud z důvodů toxicity, intolerance či kontraindikace nelze použít zvýšenou dávku antihistaminik dle předchozího kritéria, je indikována terapie omalizumabem při nedostatečné odpovědi (přetrvávajícím UAS 7 ≥ 28) po předchozí čtyřtýdenní konsektivní léčbě H1-antihistaminiky ve standardních dávkách (10).

Dalším možným lékem třetí linie terapie CSU je imunosupresivum cyklosporin A, který má přímý účinek na uvolňování mediátorů z žírných buněk. Není doporučen ke standardní terapii CSU pro vysokou incidenci závažných nežádoucích účinků. Do 3. linie terapie patří i antileukotrieny, kompetitivní antagonisté receptorů pro leukotrieny, které potlačují časnou i pozdní fázi alergické reakce. V současnosti však není dostatek důkazů pro účinnost antileukotrienů v terapii CSU.

Systémové kortikosteroidy nejsou doporučeny pro dlouhodobou terapii CSU, lze je použít pouze krátkodobě u akutních kopřivek nebo a akutních exacerbací chronických kopřivek maximálně 10 dní (2).

Závěr

Chronická spontánní kopřivka nepříznivě ovlivňuje kvalitu života pacientů. Vzhledem k vysoké variabilitě závažnosti i průběhu onemocnění vyžaduje každý pacient individuální přístup.

Nezbytné je v první řadě vyloučení možných vyvolávajících faktorů CSU. V posledních letech jsou k dispozici nové možnosti terapie závažných chronických spontánních kopřivek zejména biologická léčba omalizumabem.

LITERATURA

1. Viktorinová M. Kopřivka a angioedém. Praha: Galén 2001: 140.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69 : 868–887.
3. Maurer M, Grabbe J. Urticaria: Its History – based diagnosis and etiologically oriented treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 2008; 105 (25): 458–466.
4. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, et al. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65(1): 78–83.
5. Chang TW, Chen C, Lin Ch-J, et al. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *A Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(2): 337–342.
6. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2012; 4(6): 326–331.
7. Simons FE, Silver NA, Simons G. Clinical pharmacology of H-1 antihistamines in the skin. *J Allergy Clin. Immunol.* 1002; 110: 777–783.
8. Ferrer M, Sastre J, Jáuregui I, et al. Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(3): 34–39.
9. Maurer M, Rosén K, Hsieh H. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *The new England Journal of Medicine* 2013; 368(10): 924–935.
10. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0149028&tab=prices>.