Chronická spontánní urtikárie léčená bilastinem

MUDr. Dana Prusíková

Dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady 3. LF UK, Praha

Chronická spontánní urtikárie (CSU) je charakterizována spontánně vznikajícími výsevy svědivých urtik a/nebo angioedému, které se objevují v pravidelných intervalech a trvají déle než 6 týdnů. Průměrná doba trvání je 1–5 let, v těžších případech má onemocnění tendenci přetrvávat i déle. Příčina zůstává ve většině případů neznámá. Infekce, zejména v oblasti horních cest dýchacích a gastrointestinálního traktu, jsou v některých případech s CSU spojovány, ale poslední data ukazují, že tato asociace je spíše koincidentální než kauzální. K aktivitě onemocnění může přispívat i intolerance pseudoalergenů v potravinách. Základem léčby je u většiny pacientů symptomatická terapie nesesativními H1 antihistaminiky 2. generace (terapeuticky prověřený cetirizin, levocetirizin, loratadin, desloratadin, bilastin, fexofenadin nebo rupatadin). Podle současných doporučení je v refrakterních případech doporučováno zvýšení výše uvedených H1 antihistaminik 2. generace až na čtyřnásobek dávky.

Klíčová slova: chronická spontánní urtikárie, angioedém, bilastin.

Chronic spontaneous urticaria treated with bilastin

Chronic spontaneous urticaria is characterized by spontaneously arising itchy wheals and/or angioedema presents on regular basis for longer than 6 weeks. The average duration of the disease is 1–5 years but is likely to be longer in more severe cases. In the majority of cases, the cause remains unknown. Infections, especially those affecting the upper respiratory and gastrointestinal tracts, have been associated with some cases of CSU, however, recent data indicate this association is more likely coincidental than causal. The intolerance to pseudoallergens in foods may contribute to disease activity. Mainstay of treatment for the vast majority of patients is symptomatic therapy with nonsedating H1-antihistamines (therapeutically verified cetirizin, levocetirizin, loratadin, desloratadin, bilastin, fexofenadin or rupatadin). In refractory cases the current guidelines suggest an up dosing of the above mentioned nonsedating H1-antihistamine up to fourthfold.

Key words: chronic spontaneous urticaria, angioedema, bilastin.

Úvod

Chronická spontánní urtikárie je charakterizována výsevy svědivých, prchavých pomfů s frekvencí výskytu minimálně 2x týdně a v délce trvání alespoň 6 týdnů. Ve 30–40% je CSU doprovázena angioedémem, který ustupuje pomaleji, typicky do 3 dnů a často postihuje oblasti horních víček nebo rtů. Doba trvání CSU se pohybuje od několika měsíců až po několik let, průměrná doba trvání je 1–5 let. Přibližně 20% CSU přetrvává více než 10 let. Mechanismus vzniku pomfů i angioedému je obdobný, u pomfů je podmíněn vazodilatací, zvýšenou permeabilitou cév a následným otokem v horní vrstvě dermis,

Tab. 1. Denní UAS skóre

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 (>50pomfů/24 hodin nebo splyňující rozsáhlé plochy)	Intenzivní (silné svědění, natolik obtížné, že znemožňuje normální denní činnost nebo spánek)

u angioedému je proces lokalizovaný hlouběji, zejména v dolní vrstvě dermis a subcutis a pod sliznicemi.

Aktivita CSU je hodnocena pacientem pomocí tzv. UAS skóre (Urticaria Activity Score) (Tab. 1). Jedná se o souhrnné skóre ze sedmi po

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Dana Prusíková, d.prus@seznam.cz
Dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady 3. LF UK, Praha
Šrobárova 1 150/50, 100 34 Praha 30

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2017; 11(2): 79–82
Článek přijat redakcí: 7. 4. 2017
Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2017

sobě jdoucích dnů zahrnující počet urtik a intenzitu svědění za 24 hodin (2). V klinické praxi slouží k určení závažnosti urtikárie a monitoraci léčebné odpovědi. Za mírně závažnou urtikárii je považována hodnota UAS7 v rozmezí 7–15 bodů, za středně těžkou urtikárii UAS7 16–27 bodů, za těžkou urtikárii hodnota 28–42 bodů. K hodnocení aktivity angioedému lze využít tzv. AAS skóre (Angioedema Activity Score), v běžné praxi zatím jen málo využívané.

Příčina CSU zůstává ve většině případů neznámá (4). Mezi málo časté vyvolavatele CSU se řadí chronické infekce, záněty nebo pseudoalergické, tj. nealergické hypersenzitivní reakce na léky (NSAID), potraviny či potravinářská barviva. U části pacientů se uplatňuje autoimunitní reakce zprostředkovaná funkčními autoprotilátkami proti IgE receptoru (FcεR1a) na mastocytech a basofilech, případně protilátkami proti IgE. Známá je i asociace CSU s jinými autoimunitními chorobami (autoimunitní thyreoiditidou, vitiligem nebo celiakií) (4).

Diagnóza CSU nečiní ve většině případů obtíže. Pátrání po určení příčiny je naopak mnohdy neúspěšné. Základem je podrobná anamnéza včetně anamnézy lékové a pátrání po dalších možných obtížích pacienta. Z rutinních vyšetření postačuje u jinak asymptomatických pacientů KO+diff, CRP, FW, TSH, případně základní vyšetření infekčních fokusů. Necílené laboratorní vyšetřování není doporučováno (4). Rozšířené vyšetření je indikováno u pacientů s dalšími symptomy a zahrnuje podrobnější screening infekcí (vyšetření stolice na antigen *H. pylori*, parazitologické vyšetření stolice, panel virových hepatitid) a alergologicko-imunologické vyšetření (specifické IgE, prick testy, anti ds-DNA, imunoglobuliny, screening celiakie) (1). Nádorová onemocnění bývají příčinou CSU jen velmi vzácně, a screening malignit se proto již standardně neprovádí. U autoimunitně podmíněné CSU slouží k nepřímému průkazu autoprotilátek proti IgE a receptoru pro IgE intradermální kožní test s autologním sérem (ASST) nebo BHRA test (basophil histamine release assay) (2), v našich podmínkách se však tyto testy rutinně neprovádí.

Popis případu

Na naše pracoviště byla v srpnu 2016 odeslána 35letá pacientka s 3měsíční anamnézou urtikariálních, místy splývajících projevů posti-

Obr. 1. a 2. Chronická spontánní urtikárie

hujících trup a končetiny. Výsevy se u pacientky objevovaly téměř denně, počet pomfů se pohyboval v rozmezí 20–50 projevů denně, s průměrným UAS skóre 14–16 bodů týdně. Po 1 měsíci trvání se projevy začaly tvořit i v místě drobného poranění a mechanického tlaku a přidružil se angioedém v oblasti pravého horního víčka a horního rtu. Zpočátku byla urtikárie dávána do příčinné souvislosti s proběhlým bakteriálním infektem horních cest dýchacích, který pacientka prodělala 2 týdny před vznikem prvních kožních projevů, k vymizení urtikárie ale nedošlo ani po řádném залечení infektu celkovými antibiotiky. Jiný provokační faktor výsevu urtikárie nepředcházel. Pacientka trpěla obezitou I. stupně s BMI 31, jinak byla zdravá, s ničím se trvale neléčila, žádné alergie neudávala. Od roku 2013 měla zavedené intrauterinní tělísko s obsahem levonorgestrelu, které dobře tolerovala a které jí nečinilo žádné obtíže.

Pacientce byl na počátku léčby v květnu 2016 nasazen na spádové dermatologii desloratadin 5 mg 1 tableta denně, pro přetrvávání projevů byla dávka po 2 týdnech navýšena na 2x 1 tableta denně. Po 3 týdnech užívání, kdy nedošlo ke zlepšení klinického stavu, byla léčba změněna na 2 tablety cetirizinu 10 mg ráno a 1 tabletu bisulepinu 2 mg na noc, ale ani tato kombinace nevedla po 4 týdnech ke zmírnění projevů. V červenci 2016 bylo u pacientky doplněno vyšetření KO+diff a základní biochemické a imunologické parametry krve včetně CRP, TSH, ANA, anti ds DNA, všechna vyšetření s normálním nálezem. Alergologické vyšetření zahrnující testování specifických protilátek IgE na vybrané potraviny a konzervační látky (glutamát, aspartam, kys. sorbová) bylo kompletně negativní. Z důvodu přetrvávání urtikárie a angioedému byl pacientce začátkem srpna 2016 nasazen fexofenadin 180 mg 2x 1 tableta

Obr. 3. Angioedém

denně a souběžně podány 2 nitrožilní infuze s Hydrocortisonem 300 mg, opět beze změny klinického stavu. Větší regrese projevů nastala až koncem srpna 2016 po intramuskulární aplikaci betamethasonu dipropionátu ve 2 dávkách podaných v odstupu 3 týdnů. K opětovnému zhoršení došlo v polovině září 2016, kdy pacientka prodělala streptokokovou angínu a byla přeléčena perorálním fenoxyethylpenicilinem po dobu 10 dnů. Kontrolní výtěr z krku byl kulturačně negativní.

Koncem září 2016 se pacientka dostavila na naše pracoviště, kde byla zahájena kontinuální léčba bilastinem 2x 1 tableta denně a pacientce byla doporučena dieta bez pseudoalergenů. Pacientka zároveň podstoupila stomatologické vyšetření včetně ortopantomogramu (OPG) bez nálezu infekčního fokusu. Dále bylo doplněno gynekologické vyšetření bez nálezu infektu a na doporučení gynekologa vzhledem k přetrvávání urtikárie provedena extrakce intrauterinního tělíška. Pacientka následně udávala mírné zlepšení urtikárie, kdy se výsevy objevovaly již v menší intenzitě, s průměrným UAS7 skóre 10–14 týdně, angioedém vymizel kompletně. Pacientka i nadále pokračovala v léčbě bilastinem v dávce 2x 1 tbl. denně.

V říjnu 2016 si pacientka začala stěžovat na mírnou nauzeu a bolesti v oblasti epigastria.

Vyšetření stolice prokázalo pozitivní antigen *Helicobacter pylori* a pacientka podstoupila eradikační léčbu *H. pylori*. Kontrolní vyšetření stolice bylo negativní. Proběhlá léčba ani samotná infekce neměla na průběh urtikárie vliv a u pacientky nadále docházelo k téměř denním výsevům projevů. Od listopadu 2016 pacientka postupně zaznamenávala zmírňování symptomů s počtem urtik do 20 lézí denně s poklesem UAS7 skóre na 8–11 bodů týdně. V léčbě stále užívala bilastin 2× 1 tabletu denně. V prosinci 2016 došlo k dalšímu zmírnění projevů, kdy pacientka udávala i více dnů bez výsevu. UAS skóre se pohybovalo kolem 6–7 bodů týdně a pacientka zredukovala dávku bilastinu na 1 tabletu denně. Následující měsíc již pacientka nezasazovala žádný výsev urtik a léčbu bilastinem ukončila. K recidivě urtikárie nedošlo ani po vysazení medikace.

Diskuze a závěr

Význam infekce ve vztahu k CSU není zcela jasný a v mnohých případech bývá nadhodnocený. Fokální infekce dýchacích cest, dentální infekce nebo infestace bakterií *H. pylori* mohou

být v některých případech příčinou či zhoršujícím faktorem CSU, ale často jsou jen nesouvisející události, která na průběh onemocnění nemá vliv. I tak frekventované vyšetření stolice na parazity bývá ve vyspělých zemích většinou negativní a příčinou CSU se stává jen vzácně. Podle nových zjištění mohou být potencionálními vyvolavateli CSU i chronické zánětlivé procesy jako gastritida, refluxní ezofagitida nebo cholecystitida (2).

U části pacientů se na vzniku a zhoršování onemocnění může podílet tzv. pseudoalergická reakce na umělé konzervační látky, aditiva či barviva obsažená v potravinách (salicyláty, benzoáty, azobarviva) nebo na přírodní substance v ovoci, některých druzích zeleniny a koření (3). Tito pacienti pak mohou vykazovat zlepšení symptomů po zavedení diety s eliminací pseudoalergenů. Tu je nutno dodržovat několik týdnů až měsíců.

V případě naší pacientky se na zlepšení průběhu urtikárie podílel patrně celý komplex dějů zahrnující extrakci IUD (v literatuře je popsána tzv. progesteronová urtikárie), přeléčení infekce *H. pylori*, ale i dodržování diety s nízkým

obsahem histaminu a pseudoalergenů v kombinaci s kontinuálním podáváním vyšších dávek bilastinu. Příznivý vliv diety i antihistaminik na průběh choroby nastupuje s určitou latencí, kdy intenzita, rozsah a četnost projevů časem slábne, čemuž u naší pacientky odpovídá postupné odeznívání projevů až do úplné remise. U pacientky mohlo dojít ale i ke spontánní regresi samotné urtikárie.

Lékem první volby jsou u chronických urtikárií kontinuálně podávaná nesedativní H1 antihistaminika 2. generace v základním dávkování. Ve druhé linii jsou tato antihistaminika podávána ve zvýšené, a to až 2–4násobné dávce. Jako prověřené antihistaminikum pro léčbu chronické urtikárie je doporučován cetirizin, levocetirizin, loratadin, desloratadin, bilastin, fexofenadin a rupatadin (1). Podle největších doporučení není vhodná kombinace H1 antihistaminik 1. a 2. generace ani dlouhodobé podávání systémových kortikosteroidů. Lékem třetí volby se u refrakterních CSU stává omalizumab, cyklosporin A, nebo antagonist leukotrienů montelukast.

LITERATURA

1. Benáková N. Současné praktické postupy pro vyšetřování a léčbu chronické urtikárie, Aktualizovaný přehled a interpretace doporučených postupů v praxi. Česko-slovenská dermatologie, 2015; 5: 198–212.

2. Zuberbier T, et al. EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy, 2014; 7: p. 868–887.

3. Magerl M, Pisarevskaja R, Scheufele R. Effects of pseudo-

allergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. Allergy, 2010; 65: 78–83.

4. Štork J, et al. Urtikárie. Dermatovenerologie, Praha: Galén Karolinum, 2008: 131.