

Chronická urtikárie – diferenciální diagnostika a léčba

MUDr. Eva Švarcová

Immunoflow, s. r. o., Praha

Chronická urtikárie (kopřivka) je kožní onemocnění charakterizované epizodickými výsevy kopřivkových pupenů či angioedémem, případně oběma příznaky, objevujícími se většinu dní v týdnu, déle než 6 týdnů. Charakteristickým znakem je prchavost výsevů, obvykle spontánně vymizí do 24 hodin. Chronická spontánní urtikárie se častěji vyskytuje u pacientů s autoimunitním onemocněním. V 10–20 % případů stojí za výsevy kopřivky užívaná medikace, fyzikální podněty či stres. V diagnostice je zásadní typický klinický obraz, podrobná anamnéza a laboratorní vyšetření zahrnující vyšetření C-reaktivního proteinu, sedimentace a krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, eventuálně IgG anti thyroperoxidáza a celkové IgE. Základem terapie je důsledná edukace pacienta, eliminace spouštěčů a farmakoterapie. Lékem první volby jsou nesesativní H1 antihistaminika 2. generace ve standardní dávce, přičemž při nedostatečném efektu lze dávku navýšit až na čtyřnásobek. K léčbě těžké formy chronické spontánní kopřivky je k dispozici biologická léčba omalizumabem.

Klíčová slova: urtikárie, angioedém, antihistaminika.

Chronic urticaria – differential diagnosis and therapy

Chronic Urticaria (CU) is a skin disease based on the episodic appearance of urticarial lesions with or without angioedema, on most days of the week, for a period of six weeks or longer. The lesions wax and wane rapidly, usually within 24 hours. Chronic spontaneous urticaria occurs more frequently in patients with autoimmune disorders. Triggers such as medications, physical stimuli, and stress can be identified in 10 to 20% of cases. In diagnostics, the typical clinical features and the detailed anamnesis are the most helpful. Laboratory testing should include examination of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, complete blood count with differential, eventually IgG anti thyroperoxidase, and total IgE. The mainstay of therapy is patient education, avoidance of known triggers, and pharmacotherapy. Second-generation H1 antihistamines are the drugs of the first choice. If satisfactory improvement does not occur, the dose of antihistamines can be increased up to fourfold. For severe cases of chronic spontaneous urticaria is reserved the therapy with omalizumab.

Key words: urticaria, angioedema, antihistamines.

Úvod

Urtikárie je charakterizována výsevy svědivých erytematózních kopřivkových pupenů a/či angioedémem. Hlavním znakem je prchavost výsevů, přičemž obtíže většinou spontánně vymizí do 24 hodin. Angioedém a pozdní tlaková urtikárie odeznívají pomaleji, až do tří dnů. V klinické praxi je trvání výsevů pomů velmi důležité, neboť při perzistenci pomů nad 24 hodin je nutno uvažovat o urti-

kariální vaskulitidě. Urtikárie se člení na akutní a chronickou formu. U chronické urtikárie (CU) se svědivé výsevy objevují většinu dní v týdnu déle než 6 týdnů. Rozlišujeme chronickou spontánní urtikárii a chronickou indukovanou urtikárii. CU významně zhoršuje kvalitu života. Léčba je hlavně symptomatická, léky první linie jsou nesesativní H1 antihistaminika 2. generace. V textu jsou zohledněny aktualizované mezinárodní Doporučené postupy

EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI, které vyšly na podzim roku 2021.

Epidemiologie

Prevalence chronické urtikárie se pohybuje mezi 0,5–1 % populace s predominancí u žen (1). CU se může vyskytnout v jakémkoliv věku, přičemž nejčastěji se objevuje mezi 20 až 40 lety. Až 75 % případů CU odezní do 1–5 let, 20 % případů přetrvává déle než 10 let.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Eva Švarcová, eva.svarcova@immunoflow.cz
Immunoflow, s. r. o.
Rychnovská 651, 199 00, Praha 9

Cit. zkr: Med. praxi. 2022;19(3):197-200
Článek přijat redakcí: 4. 2. 2022
Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2022

Patofyziologie

Výsevy pomfů a agioedému u kopřivky vznikají na podkladě **aktivace a degranulace mastocytů**, kdy dochází k uvolnění vazoaktivních mediátorů, zejm. **histaminu**, trombocyty aktivujícího faktoru a cytokinů, čímž dojde k vazodilataci, zvýšení permeability cévní stěny vedoucí k edému a stimulaci volných nervových zakončení. Až v 50 % CSU dochází k aktivaci mastocytů v důsledku **autoimunitního podkladu**, kdy jsou příčinou autoprotilátky IgG proti vysokoafinitnímu receptoru pro IgE na mastocytech a bazofilech, méně často jsou přítomny autoprotilátky přímo proti IgE. Zmíněné autoprotilátky lze detekovat intradermálním testem s autologním sérem. V některých případech chronické kopřivky se objevují zvýšené hladiny IgE protilátek proti thyreoglobulinu a thyreoperoxidáze, častěji při souběžné autoimunitní thyreopatii.

Klinické projevy

Primární eflorescenci pro kopřivku je **kopřivkový pupen (pomfus)**, jehož podkladem je edém v dermis. Pomfus je plochá léze mírně vyvýšená nad niveau kůže, jeho velikost kolísá od několika milimetrů až po generalizovaný výsev, a může docházet ke splyvání projevů. Barva pupenů bývá světle růžová či erytematózní, někdy s bledším středem. Tvar pupenů je variabilní od oválných po mapovité výsevy. Eflorescence se objevují bez predilekce kdekoli po těle. Kopřivkové pupeny jsou velmi svědivé, někdy pálivé, nicméně spíše než ke škrábání vedou ke tření projevů, exkoriace tedy většinou nebyvají přítomny. Charakteristická je proměnlivost a prchavost projevů, spontánně odeznívají do 24 hodin.

Asi u třetiny kopřivek bývá současně s pomfy přítomen **angioedém**. V 10 % případů se vyskytuje pouze angioedém bez pomfů. Angioedém je otok podkoží, má barvu pokožky nebo je erytematózní a vymizí většinou do 24 hodin, někdy až do 72 hodin. Spíše než svědění je u angioedému popisováno pálení či bolestivost. Nejčastěji se objevuje periorálně či periorbitálně, nicméně však může postihnout i jiné části těla (krk, ušní boltce, genitál, plosky, ruce) včetně sliznic.

Kromě kožních projevů mohou být zároveň v důsledku systémového působení uvolněných mediátorů přítomny i **systémové projevy**

(únava, bolesti hlavy, artralgie, gastrointestinální obtíže, palpitace).

Formy chronické urtikárie

CU může být spontánní či indukovatelná.

Chronická spontánní urtikárie (CSU), dříve označovaná jako chronická idiopatická urtikárie je častější, postihuje 80–90 % pacientů s CU. Výsevy se u pacientů s CSU objevují nárazově bez zjevného vyvolávajícího stimulu. CSU může být způsobena autoimunitním mechanismem a častěji je asociována s autoimunitními onemocněními (zejména thyreopatiemi).

Chronická indukovatelná urtikárie (CINDU) je méně běžná a její projevy závisí na přítomnosti specifických spouštěčů jako jsou fyzikální podněty, léky či stres.

Ne zřídka se vyskytují obě formy současně.

Vyvolávající faktory

Vyvolávajícími faktory u chronické indukovatelné kopřivky mohou být **fyzikální podněty**, a sice teplo (tepelná urtikárie), chlad (chladová urtikárie), vibrace (vibrační urtikárie), tlak (tlaková či pozdní tlaková urtikárie) a sluneční záření (solární urtikárie). Nejčastější CINDU je tlaková kopřivka (urticaria factitia, též symptomatický dermatografismus) projevující se svěděním a následným urtikáriálním výsevem v místě otlaku, tření či poškrábání. V případě pozdní tlakové kopřivky (urticaria factitia tarda) stejné faktory s latencí 30 minut až několika hodin vyvolají tuhý pálicí otok, který může být provázen zvýšenou teplotou, bolestmi kloubů, svalů a únavou, a může přetrvávat 1–2 dny.

Mezi **nefyzikální podněty** patří nejčastěji pocení u cholinergní urtikárie, dále voda u akvagenní urtikárie a kontakt (např. s latexem, rostlinami, zvířaty, léky) u kontaktní urtikárie.

Léky jako nesteroidní antirevmatika (NSAID), opioidy a betalaktamová antibiotika jsou známými spouštěči kopřivky.

Některé **potraviny** mohou zvýraznit kožní projevy, a sice zejména potraviny obsahující vyšší množství histaminu nebo jiných biogenních aminů (zrající sýry, fermentované potraviny, uzeniny, ryby, ocet, čokoláda) či potraviny schopné uvolňovat endogenní his-

tamin (ořechy, rajčata, jahody, citrusy, ananas, mořské plody, mořské řasy, alkohol, aditiva) a pikantní jídla.

Stres je častým faktorem, který obtíže zhoršuje.

Asociované choroby

Autoimunitní choroby zejména štítné žlázy, ale i další jako celiakie, Sjögrenův syndrom, systémový lupus erytematodes, revmatoidní artritida a diabetes mellitus 1. typu jsou u pacientů s CU častěji pozorovány.

U dospělých s CU je pozorována vyšší prevalence **atopické dermatitidy, astmatu a alergické rýmy**. U dětí s CU je prevalence atopie stejná jako ve zdravé populaci.

V nedávné studii byla popsána významná asociace CU a **dráždivého tračníku**, přičemž jako možná příčina byla uvedena role aktivovaných mastocytů.

Nebyla prokázána vyšší prevalence **infekcí** u CU, nicméně existují studie naznačující možnou souvislost CU a infekce, kdy u predisponovaného jedince může dojít k aktivaci autoreaktivní imunitní odpovědi. Nejčastěji jsou s CU spojované infekce gastrointestinálního traktu, zejména infekce *Helicobacterem pylori*, virové hepatitidy a parazitózy.

Vzácně je popisována souvislost CU s **hematologickými malignitami** (leukemie, lymfomy).

Diagnostika

Ve většině případů CU k diagnostice stačí detailní anamnéza (pátráme po spouštěcích faktorech, po komorbiditách, užívané medicaci, intenzitě a frekvenci projevů) a fyzikální vyšetření s ev. zhodnocením fotodokumentace vzhledem k prchavosti projevů (charakteristické erytematózní edematózní pupence, které se rychle objevují a spotánně mizí, ev. současně s angioedémem). K ověření autoimunitního podkladu CSU lze provést intradermální test s autologním sérem. Indukovatelné kopřivky lze verifikovat provokačními testy, což většinou pro zjevnou souvislost není nutné.

V rámci laboratorní diagnostiky je doporučeno vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, vyšetření sedimentace, C-reaktivního proteinu a eventuálně IgG anti thyreoperoxidáza a celkového IgE.

Podrobnější laboratorní vyšetření je indikováno pouze při podezření na jiné onemocnění vyplývající z anamnestických údajů či fyzikálního vyšetření. Kožní biopsie se v diagnostice CU rutinně nepoužívá. Je prováděna, pokud pomfy přetrvávají déle než 24 hodin k vyloučení urtikariální vaskulitidy.

Diferenciální diagnostika

Chronickou kopřivku je potřeba odlišit od jiných onemocnění a syndromů, zejména od autoinflamatorních syndromů, urtikariální vaskulitidy a bradykininem mediovaných angioedémů (obr. 1.).

Autoinflamatorní syndromy s urtikariálními projevy zahrnují periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS), Schnitzlerův syndrom a Stillovu chorobu dospělých.

CAPS neboli také kryopyrinopatie, jsou systémová onemocnění, u nichž urtikárie může být jedním z projevů. CAPS označují skupinu vzácných dědičných autoinflamatorních onemocnění, do které patří familiární chladový autoinflamatorní syndrom (FCAS), Muckle-Wellsův syndrom (MWS) a chronický infantilní neurologický kožní a kloubní syndrom (CINCA), také známý jako multisystémové zánětlivé onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID). Tyto syndromy mají některé společné rysy a navzájem se překrývají: pacienti mívají horečku, urtikariiformní (kopřivce podobnou) vyrážku a kloubní potíže různé závažnosti, společně s projevy celkového zánětu. Na molekulární úrovni byl prokázán společný charakter těchto tří nemocí spočívající v mutaci genu kódujícího protein, označovaný jako kryopyrin, vedoucí ke zvýšení zánětlivé odpovědi organismu s nadprodukcí interleukinu-1beta, jehož blokáce je základem terapie.

Schnitzlerův syndrom je vzácná choroba charakterizovaná chronickou kopřivkou a přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM, ev. s febriliemi, artralgiemi, lymfadenopatií či kostními změnami (kombinace hyperostózy a osteolýzy).

Stillova choroba dospělých (adult-onset Still's disease – AOSD) je vzácné akutní febrilní multisystémové onemocnění, pro které je charakteristická triáda: vysoké horečky, bolesti kloubů a prchavý kožní výsev.

Urtikariální vaskulitida je vaskulitida kožních cév s kopřivkovými projevy, které trvají

déle než 24 hodin, spíše pálí než svědí, často mají hemoragický charakter, mohou zanechávat pozánětlivé erytémy či pigmentace a angioedém nebývá přítomen. Může provázet systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom, kryoglobulinemie či neoplázie. Ke stanovení diagnózy je nutné histologické vyšetření, které prokazuje leukocytoklastickou vaskulitidu.

Bradykininem vyvolaný angioedém (angioedém při užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, hereditární a získaný angioedém při deficitu či nefunkčnosti C1 inhibitoru) se projevuje recidivujícími, náhle vzniklými (většinou solitárními) masivními otoky kůže a sliznic, které nesvědčí, nejsou přítomny pomfy a přetrvávají déle než 24 hodin, obvykle 2–5 dní. Recidivující angioedémy jsou často provázeny bolestí břicha, nauzeou či zvracením, mohou připomínat náhlou příhodu břišní. V závažných případech při postižení horních cest dýchacích dochází k laryngo-

spasmu nebo asfyxií. Tento typ angioedému nereaguje na léčbu antihistaminiky.

Anafylaxe indukovaná fyzickou zátěží se může taktéž projevovat urtikariálními výsevy po fyzické námaze, zároveň ale bývají přítomny i jiné projevy systémové reakce jako zrudnutí, malátnost, dušnost, nevolnost, bolest břicha či průjem.

Makulopapulární kožní mastocytóza (dříve urticaria pigmentosa) u níž shluky mastocytů v pokožce mohou vést k urtikariálním výsevům. Třením kůže lze vyvolat kopřivku (Darierův příznak).

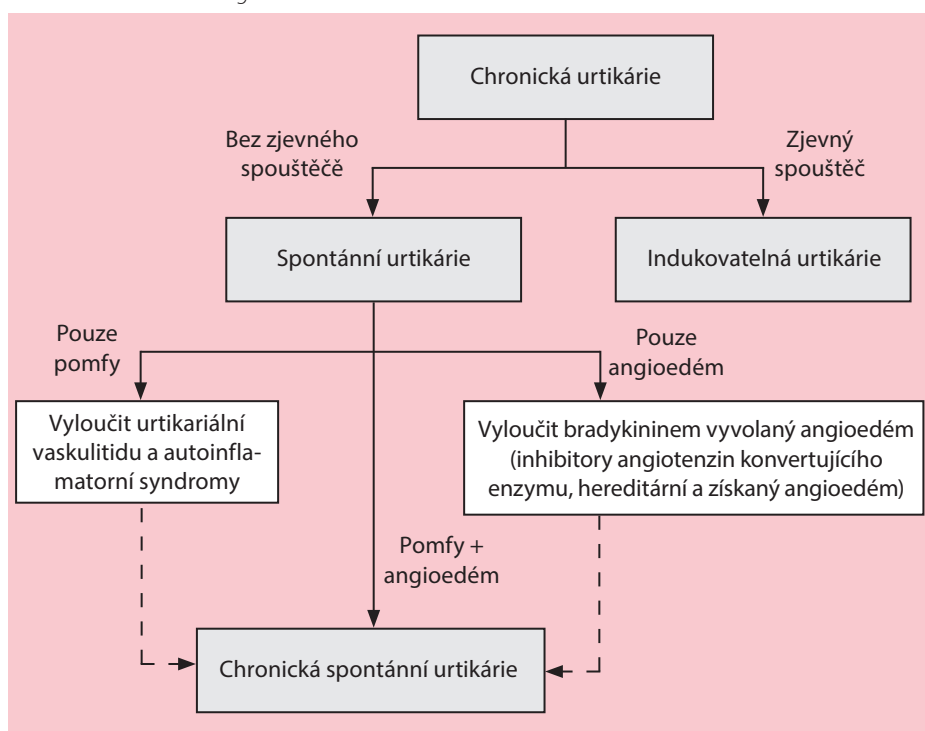
Gleichův syndrom (epizodický angioedém s eozinofilií) je vzácný syndrom charakterizovaný opakujícími se epizodami kopřivky, horečkou, angioedémem, přírůstkem hmotnosti a výraznou eozinofilií. Obtíže se vyskytují v 3 až 6týdenních intervalech.

Wellsův syndrom (granulomatózní dermatitida s eozinofilií) se může projevovat tuhými, bolestivými edémy a infiltráty na kůži zejmé-

Tab. 1. Nesedativní H1 antihistaminika 2. generace užívaná k léčbě chronické urtikárie

Nesedativní H1 antihistaminika 2. generace v terapii chronické urtikárie – originální preparáty dostupné v ČR			
Generický název	Výrobní název	Dolní věková hranice	Preference
bilastin	Xados	6 let	starší pacienti
cetirizin/levocetirizin	Zyrtec/Xyzal	2 roky/2 roky	gravidita/laktace
fexofenadin	Ewofex	12 let	starší pacienti
loratadin/desloratadin	Claritine/Aerius	2 roky/1 rok	gravidita/laktace
rupatadin	Tamalis	2 roky	–

Obr. 1. Diferenciální diagnostika chronické urtikárie



na končetin, které mohou mít pruriginózní charakter, mohou se vyskytnout napjaté puchýře. Často bývá zároveň horečka a bolesti kloubů, popisuje se také paréza lícního nervu. Laboratorně bývá přítomna eosinofilie.

Bulózní pemfigoid je autoimunitní onemocnění s tvorbou subepidermálních puchýřů, čemuž předchází pruritus s urtikariálními či erytematózními ložisky.

Akutní intermitentní kopřivka se projevuje akutními výsevy urtikárie v různých dlouhých časových intervalech (nejsou tedy výsevy většinu dní v týdnu déle než 6 týdnů jako u CU), přičemž podkladem může být IgE mediovaná alergie (potravin, léky, kontaktní a inhalační alergen).

Komplikace

CU zhoršuje kvalitu života narušením spánku, denních aktivit, společenského života a snížením výkonnosti v zaměstnání či ve škole. U více než 30 % pacientů se objevují psychické komorbidit jako úzkost a deprese.

Prognóza

Až 75 % případů CU odezní do 1–5 let, nicméně 20 % případů přetrvává déle než 10 let. S delší dobou trvání jsou spojovány urtikárie projevující se angioedémem, kombinace s fyzikální kopřivkou a urtikárie s těžkým průběhem.

Léčba chronické spontánní urtikárie

V terapii CSU je nutné eliminovat možné vyvolávající faktory, vysadit léky, které mohou kopřivku vyvolávat (NSAID), omezit přísun pseudoalergenů ve stravě (histamin, histaminoliberátory), minimalizovat stres, léčit infekce a autoimunitní onemocnění (zejm. tyreopatie).

Monitorovat úroveň kontroly nad urtikariálními projevy lze pomocí skóre k hodnocení

závažnosti kopřivky UAS7 (urticaria activity score), kdy se hodnotí počet pomfů a intenzita pruritu v sedmi po sobě jdoucích dnech.

Léky první linie jsou nesedativní H1 antihistaminika 2. generace ve standardní či zvýšené dávce, a sice bilastin, cetirizin/levocetirizin, loratadin/desloratadin, fexofenadin a rupatadin, viz tab. 1. Nebyly provedeny srovnávací studie jednotlivých antihistaminik, tudíž není žádné preferováno před jiným. Důležité je souvislé denní užívání antihistaminika a jeho včasné nasazení. Pokud během 2–4 týdnů nedojde ke zlepšení, pak lze dle aktuálních doporučení zvýšit dávku až na čtyřnásobek standardní dávky (2 dávky ráno a 2 dávky večer). Užití vyšších dávek bývá tolerováno bez sedace, nicméně opatrnost je nutná v graviditě a při laktaci, u dětí, u profesionálních řidičů a pacientů s preexistující bradykardií či prodloužením QT intervalu. Zvýšené dávkování antihistaminik je off-label use, nicméně existuje dostatek údajů o jejich účinnosti a bezpečnosti. Pacienti by ale s touto skutečností měli být obeznámeni.

U dětí byla prokázána účinnost a bezpečnost u bilastinu, cetirizinu/levocetirizinu, loratadinu/desloratadinu, fexofenadinu a rupatadinu, přičemž je nutno brát zřetel na dolní věkovou hranici u jednotlivých léků. Opatrnost je nutná při ev. navyšování medikace, zatím bylo v literatuře zmínováno možné navyšení léčby pouze u cetirizinu/levocetirizinu a loratadinu/desloratadinu.

Vzhledem k nedostatku studií by mělo být minimalizováno užívání antihistaminik **v graviditě** (zejména v I. trimestru) a **při laktaci**. Nicméně vychází se z poznatků, že nebyl pozorován negativní dopad na plod u žen, které H1 antihistaminika 2. generace v graviditě užívaly. Z hlediska bezpečnosti je preferován loratadin a cetirizin, s opatrností při eventuelním navyšování dávky.

U starší populace se jeví jako nejšetrnější bilastin a fexofenadin, které se nemetabolizují

přes cytochrom P450. Z nesedativních antihistaminik jsou bilastin a fexofenadin klasifikovány jako antihistaminika nepronikající do mozku (2).

Pokud se ani při zvýšeném dávkování zmíněných antihistaminik nedostane onemocnění pod kontrolu, pak se doporučuje přidat k antihistaminiku biologikum **omalizumab**, což je monoklonální protilátka proti IgE, v počáteční dávce 300 mg s. c. 1× měsíčně. Pokud během 4 týdnů nedojde ke zlepšení, pak se nově doporučuje navýšit dávku a/nebo zkrátit interval. Preskripce omalizumabu je v ČR vázána na centra biologické léčby.

Nedojde-li při léčbě antihistaminiky a omalizumabem po 6 měsících k dostatečnému efektu, pak se k antihistaminikům přidává **cyklosporin A**, který je u CSU v kategorii off-label use, a je tedy rezervován pouze pro velmi těžké případy.

Celkové kortikoidy se doporučují pouze krátkodobě (7–10 dnů) ke zvládnutí akutní exacerbace (prednison 20–50 mg/den), vzhledem k nežádoucím účinkům je jejich frekventnější užívání nevhodné.

Závěr

Chronické urtikárie se projevují svědivými výsevy pomfů a/nebo angiodému, které trvají déle než 6 týdnů a mohou zásadně zhoršovat kvalitu života. V diagnostice je klíčová strukturovaná anamnéza a typický klinický obraz. V terapii neopomíejme důslednou edukaci pacienta o možných spouštěcích faktorech kopřivky. Léky 1. linie jsou nesedativní H1 antihistaminika 2. generace, a to i ve zvýšeném dávkování. Důležité je jejich včasné nasazení a denní užívání. Při nedostatečném efektu léčby je k dispozici léčba omalizumabem. V třetí linii léčby je přidání cyklosporinu A k antihistaminikům namísto omalizumabu.

LITERATURA

1. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, et al. Chronische Urtikaria. Prävalenz, Verlauf, Prognosefaktoren und Folgen [Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact]. Hautarzt. 2010 Sep;61(9):750-7. German. doi: 10.1007/s00105-010-1933-8. PMID: 20694454.
2. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, et al. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. Int J Mol Sci. 2019 Jan 8;20(1):213. doi: 10.3390/ijms20010213. PMID: 30626077; PMCID: PMC6337346.
3. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. Skin Therapy Lett. 2013 Nov-Dec;18(7):5-9. PMID: 24305753.
4. Zuberbier T, Abdul Latif AH, Abuzakouk M, et al. The in-

- ternational EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022 Mar;77(3):734-766. doi: 10.1111/all.15090. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34536239.
5. Benáková N. Současné praktické postupy pro vyšetřování a léčbu chronické urtikárie, Aktualizovaný přehled a interpretace doporučených postupů pro praxi. Čes-slov Derm. 2015;90(5):198-212.
6. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. Am Fam Physician. 2017 Jun 1;95(11):717-724. PMID: 28671445.
7. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chro-

- nic spontaneous urticaria. Allergy Asthma Proc. 2018 May 1;39(3):184-190. doi: 10.2500/aap.2018.39.4121. PMID: 29669665.
8. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Causal Relationship Between Anti-TPO IgE and Chronic Urticaria by In Vitro and In Vivo Tests. Allergy Asthma Immunol Res. 2019 Jan;11(1):29-42. doi: 10.4168/aa.2019.11.1.29. PMID: 30479075; PMCID: PMC6267185.
9. Kolikhir P, Altrichter S, Munoz M, et al. New treatments for chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Jan;124(1):2-12. doi: 10.1016/j.ana.2019.08.014. Epub 2019 Aug 23. Erratum in: Ann Allergy Asthma Immunol. 2022 Feb;128(2):234. PMID: 31446134.