

Chronická spontánna urtikária

MUDr. Elena Šustrová, PhD.

Kožná ambulancia DERMA junior, s. r. o., Bratislava

Typické symptómy pre chronickú urtikáriu sú urtiky a/alebo angioedém. Ochorenie trvá viac ako 6 týždňov. Urtiky sa prejavujú centrálnym edémom rôznej veľkosti, takmer vždy s reflexným erytematóznym lemom, sú spojené so svrbením, niekedy pálením, vstrebú sa do 24 hodín bez stopy. Angioedém predstavuje náhly edém spodnej časti dermy a hypodermis s častým výskytom na slizniciach, trvá do 72 hodín. Pacienti sa sťažujú na svrbenie a bolestivosť. Chronická spontánna urtikária môže byť vyvolaná autoimunitnými reakciami alebo neznámymi príčinami. Aktivita ochorenia sa posudzuje jednoduchým bodovým systémom UAS7. Diagnostika chronickej spontánnej urtikárie sa opiera o dôslednú anamnézu a typický klinický obraz. Odporúča sa vyšetriť sedimentácia erytrocytov, CRP a diferenciál z krvného obrazu. Ďalšie vyšetrenia sa indikujú podľa anamnézy. Podľa aktuálnych smerníc sa liečba chronickej spontánnej urtikárie indikuje v troch líniách. Cieľom liečby pacientov s chronickou spontánnou urtikáriou je absencia príznakov.

Kľúčové slová: chronická spontánna urtikária, urtiky, angioedém, antihistaminiká, omalizumab

Chronic spontaneous urticaria

Typical symptoms of chronic urticaria are wheals and/or angioedema. The disease lasts more than 6 weeks. The wheals are manifested by a central swelling of variable size, almost always surrounded by a reflex erythema. The wheals are itchy, sometimes with a burning sensation, the wheals resolve within 24 hours. Angioedema is a sudden swelling of lower dermis and subcutis frequently occurring below mucous membranes and lasting up to 72 hours. Patients complain of itching and pain. Chronic spontaneous urticaria can be induced by autoimmune reactions or unknown causes. Disease activity should be assessed with the simple scoring system UAS7. Diagnosis of chronic spontaneous urticaria is based on a consistent patient history and a typical clinical picture. It is recommended to investigate the erythrocyte sedimentation rate, CRP and the differential blood count. Other diagnostic tests are suggested based on patient history. According to current guidelines, the treatment of chronic spontaneous urticaria is indicated in three lines. The goal of the treatment in patients with chronic spontaneous urticaria is an absence of symptoms.

Key words: chronic spontaneous urticaria, wheals, angioedema, antihistamines, omalizumab

Via pract., 2016, 13(4): 157–158

Úvod

Chronická urtikária je ochorenie, ktoré sa prejavuje urtikami a/alebo angioedémom a trvá viac ako 6 týždňov. Prevalencia chronickej urtikárie predstavuje 0,5 – 1 %. Vyskytuje sa vo všetkých vekových skupinách s maximom medzi 20. – 40. rokom života, teda prevažne u ľudí v produktívnom veku. Ženy postihuje 2 x častejšie ako mužov (1). Urtiky a angioedém je potrebné odlišiť ako symptómy iných chorôb, napríklad anafylaxie, autozápalových chorôb, hereditárneho angioedému a angioedému indukovaného ACE inhibítormi (2).

Urtiky sa prejavujú centrálnym edémom rôznej veľkosti, takmer vždy s reflexným erytematóznym lemom, sú spojené so svrbením, niekedy pálením, majú prchavý charakter, vstrebú sa do 24 hodín bez stopy. Angioedém predstavuje náhly edém spodnej časti dermy a hypodermis s častým výskytom na slizniciach, môže byť sprevádzaný erytémom, pretrváva do 72 hodín. Pacienti pociťujú svrbenie, niekedy viac bolestivosť.

Klasifikácia chronickej urtikárie

Podľa najnovšej klasifikácie chronickej urtikárie rozoznávame 2 typy – chronickú in-

dukovateľnú urtikáriu a chronickú spontánnu urtikáriu (CSU).

Chronická indukovateľná urtikária zahŕňa:

- symptomatický dermatografizmus,
- chladovú urtikáriu,
- oneskorenú tlakovú urtikáriu,
- solárnu urtikáriu,
- tepelnú urtikáriu,
- vibračný angioedém,
- cholinergickú urtikáriu,
- kontaktnú urtikáriu,
- akvagénnu urtikáriu.

Príčiny chronickej spontánnej urtikárie sú 2:

- autoimunitný podklad v 45 % prípadov,
- neznáme faktory v 55 % prípadov.

V skupine autoimunitných reakcií má 35 – 40 % pacientov IgG autoprotilátky proti α -subjednotke receptorov s vysokou afinitou pre IgE (Fc ϵ RI), 5 – 10 % pacientov má IgG protilátky proti IgE a do 33 % pacientov autoprotilátky proti tyroxínperoxidáze anti-TPO (3). Počet kožných mastocytov nie je zvýšený. Pri aktívnom ochorení je znížený počet bazofilov v krvi (4). CSU pretrváva vo väčšine prípadov 1 – 5 rokov, ojedinele môže trvať až 50 rokov. Dlhšie trvanie

CSU je pravdepodobné u pacientov s ťažším priebehom ochorenia, s angioedémom, v kombinácii s fyzikálnou urtikáriou a s pozitívnym kožným testom s autológym sérom (1).

Na patofyziológii chronickej urtikárie sa zúčastňujú aktivované mastocyty, ktoré uvoľňujú histamín a iné vazodilatátory a prozápalové mediátory a cytokíny, aktivuje sa senzorický nerv, dochádza k vazodilatácii a plazmatickej extravazácii. Tieto zmeny nemajú špecifickú alebo diagnostickú hodnotu, sú prítomné pri zápalových reakciách. Príčiny a mechanizmy, ktoré sú zodpovedné za aktiváciu mastocytov a uvoľnenie prozápalových mediátorov, nie sú celkom známe (5).

Hodnotenie aktivity ochorenia

Hodnotenie aktivity ochorenia je dôležité z hľadiska hodnotenia priebehu choroby a jej odpovede na terapiu, aj z hľadiska možnosti porovnania rôznych pacientov s danou chorobou (6). Na hodnotenie aktivity CSU sa používa UAS7 (Urticaria Activity Score) – jednoduchý bodový systém (7). Pacient hodnotí urtiky a pruritus 1 x denne za predchádzajúcich 24 hodín počas 7 dní. Používa bodovú škálu uvedenú v tabuľke 1. Denné skóre sa môže pohybovať v rozmedzí 0 – 6, skóre za 7 dní v rozmedzí 0 – 42.

Diagnostika CSU

Základom vyšetrenia je dôkladná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie. Nie je nutné vyšetřovať všetky možné príčiny u všetkých pacientov. Je potrebné vylúčiť prítomnosť závažného infekčného ochorenia (FW, CRP, KO + diferenciál) a vylúčiť lieky ako spúšťače reakcie (najčastejšie NSAID). Ostatné odporúčané vyšetrenia sú kožný test s autológym sérom (býva však pozitívny len u 30 – 50 % pacientov), vyšetrenia na chronickú infekciu, vyšetrenie hormónov štítnej žľazy, autoprotilátok, tryptázy, histologické vyšetrenie kožnej biopsie z lézie, vyšetrenie potravinovej intolerancie (2).

Liečba CSU

Vzhľadom na to, že vo väčšine prípadov CSU nie je možné zistiť príčinu, sa najčastejšie využíva symptomatická liečba. Odporúčaná liečba podľa aktuálnych smerníc je uvedená v tabuľke 2. V prvej línii symptomatickej liečby sa používajú H₁ antihistaminiká 2. generácie v dávke 1 x denne. Ak symptómy pretrvávajú po 2 týždňoch, smernice odporúčajú v druhej línii liečby zvýšiť dennú dávku H₁ antihistaminík 2. generácie až štvornásobne. Zvýšenie dávky nie je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností (SPC) lieku. Avšak, so zvýšenými dávkami H₁ antihistaminík 2. generácie až do štvornásobku odporúčanej dávky už sú skúsenosti u mnohých pacientov s dobrou terapeutickou odpoveďou a nebolo zaznamenané signifikantné zvýšenie nežiaducich účinkov (8). Ak symptómy pretrvávajú po 1 – 4 týždňoch, smernice odporúčajú tretiu línii liečby, pridať k liečbe z druhej línii omalizumab (anti-IgE protilátka) alebo cyklosporín A (imunosupresívum), alebo montelukast (antagonista leukotriénov). Poradie liečiv nie je vyjadrením preferencie. Pri exacerbácii prejavov je možné pridať kedykoľvek krátkodobu (maximálne 10 dní) systémové kortikosteroidy (2).

Omalizumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna anti-IgE protilátka. Omalizumab formuje imúnne komplexy so voľnými IgE protilátkami na oblasti, ktoré reagujú s receptormi s vysokou afinitou (FcεR1) na mastocytoch a bazofiloch. Po naviazaní omalizumabu na IgE protilátku už IgE protilátka nedokáže reagovať s FcεR1 na mastocytoch a bazofiloch a nemôže spustiť alergickú kaskádu. Uvoľňovanie mediátorov z mastocytov a bazofilov je znížené (9). Omalizumab má bezpečný profil (10).

Tabuľka 1. Skórovací systém UAS7 na hodnotenie aktivity CSU (2)

skóre	urtiky	pruritus
0	žiadne	žaden
1	mierny výskyt	mierny
	< 20 urtik/24 hodín	prítomný, ale nie obťažujúci
2	stredný výskyt	stredný
	20 – 50 urtik/24 hodín	neprijemný, ale neruší dennú aktivitu alebo spánok
3	výrazný	výrazný
	> 50 urtik/24 hodín	ruší dennú aktivitu alebo spánok

Tabuľka 2. Odporúčaný algoritmus liečby urtikárie (2)

Prvá lúnia: moderné antihistaminiká 2. generácie
↓ ak symptómy pretrvávajú po 2 týždňoch
Druhá lúnia liečby: zvýšiť dávku moderného antihistaminika 2. generácie až štvornásobne
↓ ak symptómy pretrvávajú po ďalších 1 – 4 týždňoch
Tretia lúnia liečby: pridať k liečbe druhej lúnie: omalizumab alebo cyklosporín A, alebo montelukast* v prípade potreby je možné krátke (max. 10 dní) podanie kortikosteroidov počas exacerbácie
*poradie liečiv v tretej lúnie nevyjadruje preferenciu

Montelukast je protizápalový liek, používa sa v liečbe astmy a rinitídy. Má bezpečný profil a u niektorých pacientov s CSU predstavuje liečebný benefit (11). Použitie montelukastu v liečbe CSU nie je v súlade s jeho SPC.

Cyklosporín A má indikačné obmedzenie v dermatovenerológii na ťažké formy psoriázy a atopickej dermatitídy, vyžaduje monitoring tlaku krvi, renálnych funkcií. Do úvahy treba brať riziko vzniku hypertenzie, zhoršenia renálnych funkcií a vzniku kožných malignít. Jeho použitie v liečbe CSU je mimo rámca jeho SPC.

Záver

V minulosti bola liečba CSU zameraná na príčiny, spúšťače a mediátory mastocytov. V súčasnosti je liečba CSU zameraná na aktiváciu mastocytov a signál aktivujúci mastocyty. Podľa aktuálnych smerníc sú H₁ antihistaminiká 2. generácie a omalizumab jedinými liekmi registrovanými na liečbu urtikárie. Cieľom liečby pacientov s CSU je absencia symptómov.

Literatúra

- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317–330.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and

Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. 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.

- Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:777–787.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465–474.
- Schocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:90–95.
- Buchvald D. Niektoré nové aspekty chronickej urtikárie. *Dermatológia pre prax*. 2014;8:93–96.
- Mlynek A, Zaleska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63:777–780.
- Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second-generation non-sedating antihistamines at higher-than-standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:9–18.
- Chang TW, Chen C, Lin C-JJ, et al. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:337–342.
- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924–935.
- Khan S, Lynch N. Efficacy of montelukast as added therapy in patients with chronic idiopathic urticaria. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11:235–43.

MUDr. Elena Šustrová, PhD.

Kožná ambulancia DERMA junior, s. r. o.
Liščie údolie 57, 842 31 Bratislava
sustrova@dermajunior.sk