

Chronická spontánní kopřivka jako autoimunitní onemocnění

MUDr. Iva Karlová

Klinika chorob kožních a pohlavních FN Olomouc

Na základě přednášky MUDr. Ivy Karlové, která zazněla na 14. konferenci Dermatologie pro praxi, zpracovala MUDr. Eva Gavengová. v Olomouci, 21. 4. 2022

Kopřivka je onemocnění, při kterém dochází k opakovanému výsevu pomfů nebo k projevům angioedému. Jednotlivé pomfy se objevují se na různých částech těla a jsou prchavé, přetrvávají řádově hodiny a opakovaně se vysévají na jiných místech, dochází u nich k edému horního koría. Angioedém je lokalizovaný otok kůže a podkoží, který nejčastěji postihuje víčka a rty, trvá až 72 hodin, otok je lokalizován v dolním koriu a subkutis. U chronické spontánní kopřivky (CSU) dochází k opakovanému výsevu pomfů či angioedémům déle než 6 týdnů.

CSU vyvolaná autoimunitou

Existuje silná korelace mezi CSU a autoimunitními nemocemi. Může jít o první manifestaci patologické autoimunity. Roli hraje například autoimunitní tyreoiditida, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom, celiakie i DM I. typu. Kopřivky autoimunitní jsou závažnější a hůře řešitelné. V etiopatogenezi se uplatňují dva typy přecitlivělosti.

I. typ přecitlivělosti – autoalergie

U tohoto typu přecitlivělosti hrají hlavní roli autoantigeny a autoreaktivní IgE protilátky proti těmto autoantigenům. Jedná se o nejčastější typ CSU a tvoří 50–60 % případů. Dochází k zesíťování (cross-linking) IgE autoantigeny. Následná kaskáda reakcí vede k degranulaci a uvolnění mediátorů do okolí buňky. Hlavním mediátorem je histamin, ale uplatňují se také další cytokiny, chemokiny a proteázy. Tyto jsou zodpovědné za rozvoj pomfů, angioedému a drážděním senzoryckých nervů za pruritus. Pacienti s CSU mají autoprotilátky IgE proti více než 200 autoantigenům. Nejvýznamnějšími jsou IL-24, TPO, dsDNA a tkáňové hemokoagulační faktory.

V laboratorním vyšetření mají pacienti větší nebo hraniční celkové IgE, negativní test s autologním sérem a negativní test uvolnění histaminu z bazofilů. Tito pacienti velmi dobře reagují na omalizumab (anti IgE terapie), jedná se o tzv. časné respondenty.

II. typ přecitlivělosti-autoimunita

II. typ přecitlivělosti je označován jako autoimunitní, neboli typ reakce IIb. Dělí se na 2 podtypy. V prvním případě dochází k tvorbě IgG protilátek proti receptorům pro IgE, které se navážou na receptory, dojde k zasíťování a následné degranulaci a žírných buněk. Zásadní význam pro expresi IgE receptorů je množství IgE – čím více IgE, tím vyšší exprese receptorů na povrchu mastocytů. Ve druhém případě je cross-linking zprostředkován IgG protilátkami, které se vážou na IgE navázané na povrch mastocytu s následnou degranulací a rozvojem symptomů CSU. Laboratorně u pacientů často nacházíme eosinopenii, bazopenii, nízké IgE, pozitivní test s autologním sérem a pozitivní test s uvolněním histaminu z basofilů. Pacienti pomaleji reagují na anti IgE terapii (tzv. pozdní respondenti), ale obvykle dobře odpovídají na léčbu cyklosporinem A.

Obr. 1. Foto: archiv autorky



Receptory pro IgE

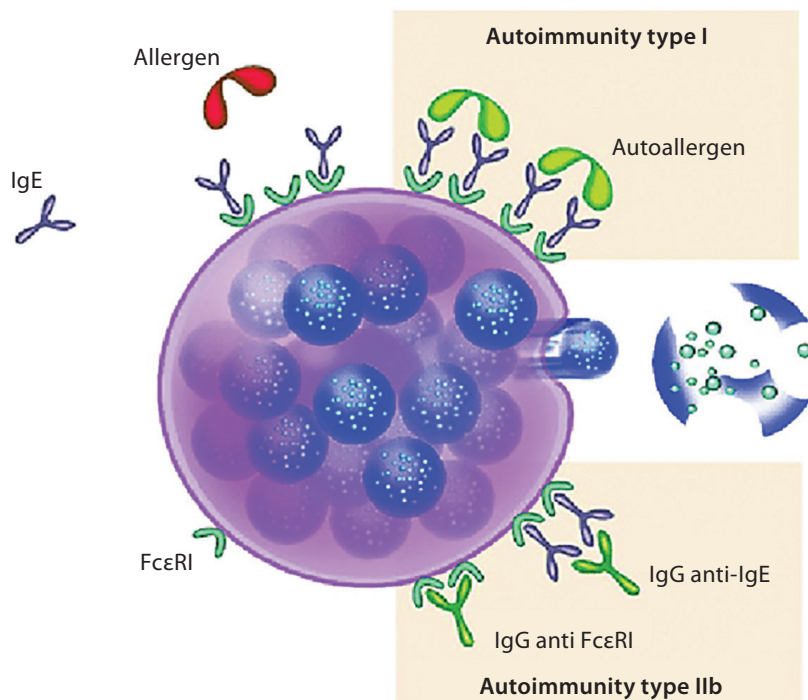
Existují dva typy receptorů pro IgE. Receptor s vysokou afinitou, který je přítomen s vysokou denzitou na bazofilech a žírných buňkách. Po navázání IgE dochází k tzv. cross-linking s následným uvolněním mediátorů. Podle místa, kde k reakci dochází, se objevují buď kožní reakce nebo bronchokonstrikce. Druhým typem je receptor s nízkou afinitou k IgE (tzv. CD23), který se nachází na monocitech, B-lymfocytech a eosinofilech. CD23 na B-lymfocytech reguluje produkci IgE. Současně hraje významnou roli při prezentování antigenu. Antigen prezentující buňky rozpoznávají komplex IgE-antigen, antigen na svém povrchu prezentují naivním T-lymfocytům v lymfatické uzlině. Tyto lymfocyty se mění na Th2, které produkují zánětlivé cytokiny, jež chemotakticky přitahují a aktivují další zánětlivé buňky. Vyšetření tzv. funkčních protilátek



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY PŘEDNÁŠKY: MUDr. Iva Karlová, Iva.Karlova@fnol.cz
Klinika chorob kožních a pohlavních FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2022;16(3):178-179
Článek přijat redakcí: 4. 8. 2022

Obr. 2. <https://www.researchgate.net>



Protilátky třídy IgG, tzv. funkční protilátky, lze vyšetřit metodou ELISA nebo pomocí imunoblottingu, v České republice však nejsou tato vyšetření dostupná. V praxi lze provést test s autologním sérem. Pacientovi je odebráno 5ml srážlivé venózní krve, která se centrifuguje, poté je 0,05 ml autologního séra aplikováno subkutánně, stejné množství fyziologického roztoku je aplikováno jako negativní kontrola. Test je pozitivní, pokud dojde v místě aplikace autologního séra ke vzniku pomfu, který je minimálně o 2mm větší než pomfus v místě aplikace fyziologického roztoku.

Další vyšetřovací metodou je test aktivace bazofilů (BAT), kdy dochází k vyvolání aktivace bazofilů in vitro v přítomnosti senzibilizujícího alergenu a následně se měří aktivační znak bazofilů (CD63) na jejich povrchu.

Aktuální doporučené postupy v terapii CSU

Lékem první volby jsou H1 antihistaminika 2. generace ve standardní dávce, kterou lze 2–4x zvýšit. Při nedostatečném efektu

terapie zvýšenou dávkou antihistaminik následuje po 2–4 týdnech 2. linie léčby, kterou představuje humanizovaná anti-IgE protilátka omalizumab, jež se váže na volné IgE. Po navázání vzniká biologicky inertní molekula, která brání další reakci mezi IgE a receptorem. Doporučená dávka omalizumabu u CSU je 300 mg subkutánně každé 4 týdny, jako doplňková terapie k antihistaminikům. Nežádoucí účinky bývají velmi zřídka, může se vyskytnout infekce horních dýchacích cest, sinusitida, bolest hlavy, artralgie nebo reakce v místě aplikace. Při nedostatečné odpovědi na omalizumab je indikována 3. linie terapie – cyklosporin A.

Indikační kritéria pro terapii omalizumabem

Pro těžkou a středně těžkou chronickou spontánní kopřivku s angioedémem, která nereaguje na zvýšenou dávku AH, je indikována biologická terapie omalizumabem.

V České republice je omalizumab (preparát Xolair) schválen pro terapii CSU od roku 2015.

LITERATURA

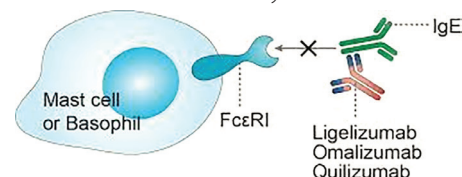
1. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update Allergy 2014. Doi:10.1111/all.12313.
2. Zuberbier T, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria, Allergy 2021;1-33. Maurer M. GUF 2018;

3. Chang T, et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. Allergy Clin. Immunol. 2015;136(2): 37-342;
4. Kolkhir P, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. J allergy clin immunology 2017;139:1772-1781.
5. Sutton BJ, et al. Structure and dynamics of IgE-recep-

Obr. 3. Foto: archiv autorky



Obr. 4. Foto: archiv autorky



Dle indikačních kritérií SUKLu je omalizumab indikován k terapii těžké CSU, kdy UAS 7 je vyšší nebo rovno 28 nebo vyšší nebo rovno 16 se současně přítomným angioedémem. Tyto projevy přetrvávají po předchozí konsektivní léčbě H1- antihistaminiky, při níž byl minimálně po dobu 2 týdnů podáván minimálně dvojnásobek 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 po předchozí čtyřtýdenní konsektivní léčbě H1- antihistaminiky ve standardních dávkách. Léčebný cyklus představuje 6 dávek 300 mg omalizumabu ve čtyřtýdenních intervalech. Urticaria activity score (UAS) je skóre umožňující měřit aktivitu onemocnění a jeho odezvu na terapii. Je založeno na denním sledování symptomů pacientem – počet pomfů, intenzita pruritu.

Závěr

Až 50% CSU má autoimunitní etiologii. Zásadní význam v léčbě má v současné době protilátka omalizumab, která je bezpečná a účinná. Vede k výraznému zlepšení kvality života pacientů.