

Etiologie kopřivky v pediatrii

MUDr. Jiří Bufka¹, MUDr. Jan Schwarz¹, MUDr. Lenka Vaňková², prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.¹

¹Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni a Dětská klinika, Fakultní nemocnice, Plzeň

²Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni a Ústav histologie a embryologie, Plzeň

Kopřivka je časté onemocnění s typickým klinickým obrazem. Přestože je kopřivka poměrně jasnou diagnózou, u více než 20 % populace je nutné v rámci diferenciální diagnostiky vyloučit závažnější příčiny. V článku je uvedena základní klasifikace, patofyziologie, nejčastější příčiny, diagnostika a základní léčba kopřivky.

Klíčová slova: kopřivka, etiopatogeneze, diferenciální diagnostika, léčba.

Etiology of urticaria in paediatrics

Urticaria is widely considered disease with typical skin reaction. Although the clinical diagnosis of urticaria is relatively straightforward, in more than 20% of the population it is necessary to exclude more serious causes as part of the differential diagnosis. Etiology of urticaria is mentioned in the article with regard to its pathophysiological background.

Key words: urticaria, etiopathogenesis, differential diagnosis, treatment.

Úvod

Kopřivka je typicky charakterizována výsevy svědivých erytematózních pomfů různé velikosti (Obr. 1). Kopřivkový exantém obvykle vymizí do 24 hodin bez rezidua. V některých případech se může objevit současně s angioedémem, který typicky postihuje i hlubokou dermis a podkožní tuk, a to v oblastech jako jsou rty, jazyk, periorbitální tkáň či ruce. Angioedém může přetrvávat až 72 hodin a je často doprovázen pocitem pálení, event. bolestí. Naopak svědění není u angioedému běžné.

Příčinou kopřivky mohou být alergické reakce, autoimunitní onemocnění, specifické spouštěče (léky, potravinové antigeny, fyzikální a nefyzikální podněty, stres), infekce (u predisponovaných pacientů) a event. malignity. Nejčastější je však kopřivka idiopatická.

Kopřivka s angioedémem nebo bez něj může být společně s dušností, chrapotem, sípáním, bolestmi břicha a průjemem proje-

vem anafylaxe – náhle vzniklé závažné reakce postihující více orgánových systémů. Kardiopulmonální nestabilita při anafylaxi může vést k život ohrožující situaci – anafylaktickému šoku.

V textu se zaměříme především na možné příčiny vzniku kopřivky z patofyziologického pohledu.

Klasifikace (1)

Kopřivku klasifikujeme do 2 typů:

1. Spontánní kopřivka

a) **akutní kopřivka** je charakterizována spontánními výsevy po dobu kratší než 6 týdnů

b) **chronická kopřivka** je charakterizována spontánními výsevy alespoň 2 dny v týdnu po dobu 6 a více týdnů

2. Indukovaná kopřivka je spouštěna specifickými fyzikálními podněty (chlad, teplo, sluneční záření, vibrace, tlak), léky, potravinami nebo stresem

Obr. 1. Erytematózní, splývající kopřivkové pomfy (foto archiv autora)



Patofyziologický podklad kopřivky

Hlavním mediátorem patogeneze kopřivky je **histamin** a další vazoaktivní látky uvolňované nejčastěji z mastocytů, bazofilů, event. jiných intracelulárně aktivovaných buněk (Obr. 2).



MUDr. Jiří Bufka

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Dětská klinika, Fakultní nemocnice, Plzeň

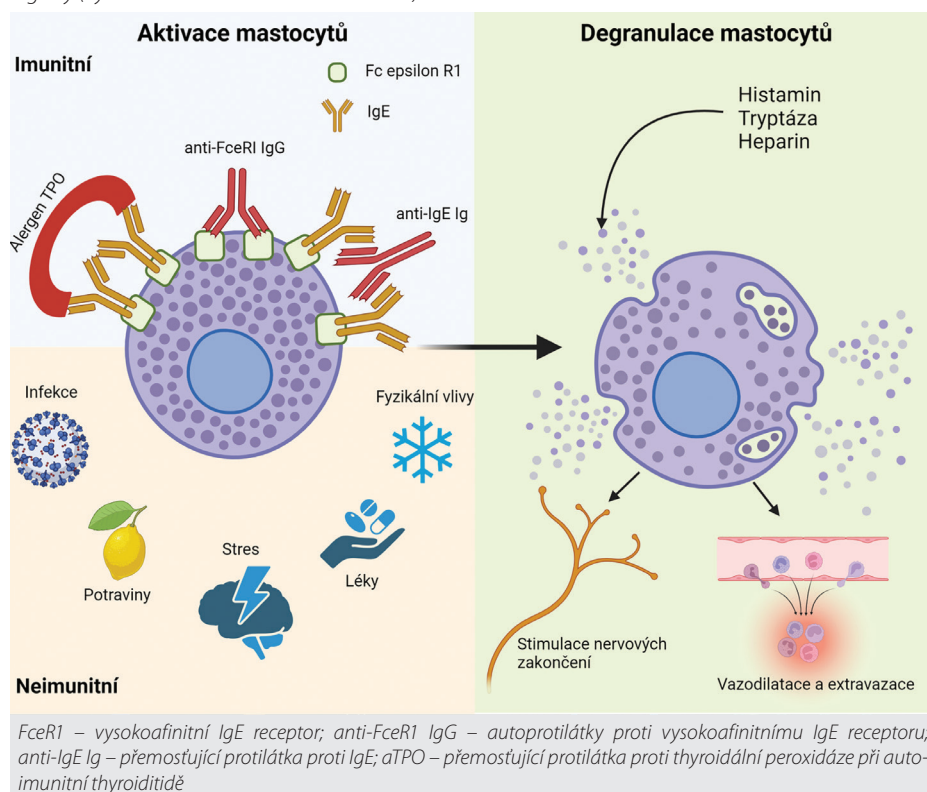
bufkaj@gmail.com

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(6):403-406

Článek přijat redakcí: 9. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2023

Obr. 2. Patofyziologie vzniku kopřivky. Příklad aktivace mastocytů s následným uvolněním histaminu a dalších vazoaktivních látek. Podnět pro degranulaci žírných buněk může být imunologický i neimunologický (vytvořeno autorem v BioRender.com)



Histamin se spolu s tryptázou, heparinem a některými dalšími cytokiny uvolňuje z granul aktivovaných mastocytů (degranulace) a váže se na **receptory pro histamin**, které jsou přítomny na **postkapilárních venulách** a na **nervových zakončeních C-vláken**, která se stávají propustnými pro plazmu a signalizují pocit svědění v centrálním nervovém systému. Podnět pro degranulaci žírných buněk může být imunologický i neimunologický.

Příčinou vzniku alergické kopřivky je přemostění **alergen specifických protilátek IgE** navázaných na dva vysokoafinitní IgE receptory (FceR1) na mastocytech nebo bazofilech. Následně dochází k vzestupu intracelulárních Ca^{2+} a k aktivaci intracelulárních signálních kaskád, které vedou k degranulaci a uvolnění vazoaktivních mediátorů, zejm. **histaminu – časné reakci I. typu**. Výsledkem je vazodilatace a zvýšení permeability cévní stěny vedoucí k edému a stimulaci volných nervových zakončení.

Autoprotilátky proti IgE a/nebo FceR1 způsobují degranulaci, uvolňování histaminu z žírných buněk, ev. bazofilů a jsou příčinou autoimunitní kopřivky (2). Příkladem může být aktivace mastocytů přemostěnými proti-

látkami IgE proti thyreoglobulinu a thyroideální peroxidáze při autoimunitní thyroideitidě (3).

Patogenetický mechanismus vzniku **fyzikálně indukovatelné kopřivky** není dosud jednoznačně popsán.

Kopřivka může být pozorována také při snížené hladině nebo zablokování enzymu **diaminooxidázy** některými léky. Hlavní funkcí diaminooxidázy je odbourávání histaminu.

Na našem pracovišti jsme pozorovali vzácnější příčinu vzniku kopřivky, která vznikla v důsledku **hyperplazie ECL buněk** produkujících histamin při **autoimunitní atrofické gastritidě**.

Tab. 1. Příklady laboratorního vyšetření u kopřivky

Základní vyšetření
Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
Sedimentace, C-reaktivní protein
Vyšetření základních imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM, IgE)
Rozšířené vyšetření
Vyšetření na alergie I. typu – celkové IgE a základní směs potravin – fx5, ev. dle anamnézy základní alergenů (tx9, gx3, hx2, mx1, kočka, pes)
Tryptáza – při akutním výsevu kopřivky
Vyloučení infekční příčiny – bakteriální (zejm. <i>H. pylori</i> , hepatitis, G+ bakterie, vč. ASLO), virová (zejm. EBV, CMV), parazitární choroba – stolice, perianální stěry, krev (toxoplazmóza, toxokaróza) dle domluvy s parazitologem
Autoprotilátky – ANF, ENA screening, ANCA, jaterní profil, tkáňová transglutamináza
Vyšetření funkce štítné žlázy včetně protilátek (TSH, FT4, aTPO, aTG)
Fyzikální testy
Doplnění vyšetření laktát dehydrogenázy, kyseliny močové, ferritinu v rámci screeningu

Diagnostika

Základem diagnostiky je detailní **anamnéza**, ve které zjišťujeme frekvenci a intenzitu výsevu, spouštěcí faktory (např. potraviny, fyzikální podněty, stres apod.), užívané léky, komorbidity (např. autoimunitní onemocnění). Ptáme se na celkové příznaky, zjišťujeme pocit otoků, dušnosti, bolestí břicha.

Při anamnéze je důležité zaznamenat dobu trvání výsevu pomfů, protože např. při **urtikariální vaskulitidě** perzistují pomfy často déle než 24 hodin, jsou bolestivé, mají hemoragickou složku a mohou zanechávat pigmentace, angioedém v tomto případě nebývá přítomen. Urtikariální vaskulitida může doprovázet autoimunitní onemocnění (např. systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom, neoplazie apod.).

Při **fyzikálním vyšetření** si v rámci celkového vyšetření všimáme charakteristických svědivých, erytematózních, edematózních kopřivkových pomfů, které mají prchavý charakter. Někdy se objevují současně s angioedémem. Vzhledem k prchavosti projevů je doporučeno pořízení fotodokumentace.

V neposlední řadě je nutné zjišťovat další **varovné příznaky** (dlouhotrvající kožní léze, krvácivé projevy, horečku, malátnost, artralgie), které mohou být projevem systémového onemocnění, malignity, event. chronické infekce.

V rámci **laboratorní diagnostiky** je vhodné vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, sedimentace, C-reaktivního proteinu, dále vyšetření základních imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM, IgE).

Na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření můžeme rozšířit laboratorní vyšetření, často ve spolupráci s imunology/alergology (Tab. 1).

Kožní biopsie není rutinně indikována a je prováděna například při podezření na urtikariální vaskulitidu (obraz leukocytoklastické vaskulitidy).

Příčiny kopřivky

Nejčastější známou příčinou kopřivky je alergie na podkladě **aktivace a degranulace mastocytů** s uvolněním vazoaktivních mediátorů.

Chronická spontánní kopřivka bývá až u 1/3 pacientů spojena s **autoimunitními onemocněními** (např. autoimunitní onemocnění štítné žlázy, celiakie, revmatoidní artritida, diabetes mellitus 1. typu, systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom) (5). V tomto případě jsou **příčinou autoprotilátky IgG proti vysokoafinitnímu receptoru pro IgE** na mastocytech a bazofilech, vzácněji vznikají autoprotilátky přímo proti IgE.

V případě chronické kopřivky je nutné vyloučit přítomnost **infekce**, protože u **predisponovaných pacientů** může být aktivována **autoreaktivní imunitní odpověď**. S chronickou spontánní kopřivkou mohou souviset infekce gastrointestinálního traktu – např. *Helicobacter pylori*, virové hepatitidy a parazitózy (6).

Potraviny mohou indukovat vznik chronické kopřivky na podkladě přítomnosti vyššího množství vazoaktivního mediátoru v důsledku **alergie na potraviny (uvolňování endogenního histaminu)** nebo obsahu **vyššího množství histaminu**, event. **jiných biogenních aminů** v některých potravinách (Tab. 2).

Na tomto místě je vhodné zmínit tzv. **scombroid** (7), otravu jídlem, která vzniká obvykle konzumací zkažených ryb. Příznaky mohou zahrnovat urtiku, svědění, pocení,

bolest hlavy, rozmazané vidění, bolesti břicha a průjem. Příznaky nastupují v průměru do 30 minut po jídle a mohou trvat až dva dny. Vzácně se mohou objevit příznaky anafylaxe.

Scombroid vzniká při konzumaci ryb s vysokým obsahem histaminu v důsledku nevhodného skladování nebo zpracování (tuňák, makrela, sardinka, ančovička apod.). Tyto ryby mají přirozeně vysoké hladiny histaminu, který se při nesprávném skladování přemění na histamin působením bakterií. Následné vaření, event. zmrazení histamin neodstraní. Diagnóza je obvykle založena na příznacích a může být podpořena normální krevní tryptázou. Prevence spočívá v chlazení nebo mrazení ryb hned po výlovu.

Mezi možné **spouštěče** kopřivky patří dále **léky** (nesteroidní antiflogistika, opioidy, betalaktamová antibiotika), **fyzikální a nefyzikální podněty, stres**.

Popsána je souvislost chronické kopřivky s **malignitami** (hematologické malignity, neuroendokrinní tumory), které jsou však raritní (8).

Některé **autoinflamatorní syndromy**, např. s **kryopyrinem asociované periodické syndromy** (CAPS; Cryopyrin Associated Periodic Syndromes) se také mohou projevat výsevem kopřivky.

Terapie kopřivky (9, 10)

1. Eliminace možných vyvolávajících faktorů (alergeny, léky, potravinové antigeny, léčba základního onemocnění apod.)
2. Medikamentózní terapie

Nesedativní H1 antihistaminika 2. generace ve standardní dávce s ohledem na

dolní věkovou hranici (bilastin, fexofenadin, cetirizin/levocetirizin, loratadin, desloratadin).

Biologická léčba (omalizumab – monoklonální protilátka proti IgE) je doplňková u dospívajících pacientů (od 12 let) s neadekvátní odpovědí na H1 antihistaminovou terapii.

Cyklosporin A je využíván do kombinace pouze pro velmi těžké případy urtiky.

Celkové kortikosteroidy se doporučují pouze krátkodobě při akutní exacerbaci (Prednison, Dexamethason).

Závěr

Akutní kopřivka, na rozdíl od chronické či recidivující kopřivky, patří mezi časté diagnózy dětského věku, která většinou nepůsobí diagnosticko-terapeutické rozpaky. Diagnostika kopřivky se opírá o typické kožní projevy, pečlivou anamnézu, fyzikální vyšetření a výsledky základní laboratorní vyšetření, která mohou být individuálně a cíleně rozšiřována na základě zjištěných poznatků.

Při přítomnosti varovných příznaků (dlouhotrvající kožní léze, krvácivé projevy, horečka, malátnost, artralgie), je nutné v rámci diferenciální diagnostiky pomýšlet na systémové onemocnění, malignity, event. chronické infekce.

Chronickou kopřivku je nutné vnímat jako celkové onemocnění a takto k ní přistupovat při diferenciální diagnostice, která primárně patří do rukou imunoalergologa.

V terapii je nutná edukace pacienta o možných vyvolávajících faktorech a event. snaha o jejich odstranění. Lékem první volby jsou u dětí antihistaminika 2. generace. Při neuspokojivém efektu léčby se přistupuje k biologické léčbě, která se někdy kombinuje s cyklosporinem A.

Tab. 2. Příklady možných spouštěčů kopřivky: potraviny a léky

Potraviny obsahující histamin	Potraviny, které histamin neobsahují, ale stimulují jeho vyplavování	Látky blokující aktivitu diaminoxidázy (enzym odbourávající histamin)
Alkohol (především červené víno, šampaňské) Ryby Uzeniny Zrající sýry Kysané zelí Kynuté těsto, světlé pečivo Špenát Kečup Dlouhodobě zmrazené potraviny Přihřívání potravin Konzervované potraviny	Alkohol Citrusové plody a šťávy, jahody, ananas, papaya, Ořechy, rajčata, špenát Čokoláda Vaječný bílek Vepřové maso Ryby Korýši Aditiva Koření	Kontrastní látky Analgetika (nesteroidní protizánětlivá antiflogistika, acetylsalicylová kyselina) Metamizol Kyselina klavulanová Cefuroxim Ambroxol, Acetylcystein Antidepresiva (verapamil) H2 blokátory (cimetidin) Cytostatika (cyclofosfamid) Narkotika (thiopental) Diuretika (amilorid) Metoklopramid

LITERATURA

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international 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.
2. Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol*. 1996;106:1001-6. doi: 10.1111/1523-1747.ep12338544
3. 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/aaair.2019.11.1.29. PMID: 30479075; PM- CID: PMC6267185.
4. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Dietary habits in patients with chronic spontaneous urticaria: evaluation of food as trigger of symptoms exacerbation. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018 6703052.
5. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy asthma Proc*. 2008;29:433-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926050>
6. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:387-396.
7. Ridolo E, Martignago I, Senna G, et al. Scombroid syndrome: it seems to be fish allergy but... it isn't. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. October 2016;16(5):516-521.
8. Lindel öf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, et al. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol*. 1990;123(4):453-456. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb01176.x
9. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45:101.
10. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs*. 2014;16:491-502.