

KOPŘIVKY VYVOLANÉ NEIMUNOLOGICKÝMI MECHANIZMY

doc. MUDr. Marie Viktorinová, CSc.

Klinika chorob kožních a pohlavních FN Olomouc

Kopřivky vyvolané neimunologickými mechanizmy (intoleranční, nealergická přecitlivělost) mají akutně intermitentní nebo chronicky recidivující průběh. V patogenезi se uplatňuje účinek vazoaktivních biogenních aminů, histaminoliberátory nebo genetická porucha metabolismu kyseliny arachidonové. V etiologii především potravinová aditiva (konzervační látky a potravinářská barviva), kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika. V článku je uveden přehled etiopatogenetických faktorů, klinického obrazu, diagnostických postupů a léčby.

Klíčová slova: intoleranční kopřivky, nealergická přecitlivělost, etiopatogeneze, klinický obraz, vyšetření, léčba.

URTICARIAS INDUCED BY NONIMMUNOLOGICAL MECHANISMS

Urticarias induced by nonimmunological mechanisms (intolerance, nonallergic hypersensitivity) display either acutely intermittent or chronically recurrent course. The pathogenesis involves the effect of vasoactive biogenic amines, histamine liberators, or a genetic disorder of arachidonic acid metabolism. The aetiology primarily includes food additives (preservatives and food colours), acetylsalicylic acid, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The article provides an overview of the aetiopathogenetic factors, clinical picture, diagnostic procedures, and treatment.

Key words: intolerance urticarias, nonallergic hypersensitivity, aetiopathogenesis, clinical picture, investigation, treatment.

Dermatol. praxi 2008; 2(4): 167–170

Kopřivky vyvolané mechanizmy neimunologické přecitlivělosti bývají označovány jako pseudoalergické, anafylaktoidní, intoleranční nebo nealergická přecitlivělost. Jejich průběh může být akutní intermitentní nebo chronicky recidivující. Klinický obraz je stejný jako u kopřivek vyvolaných mechanizmy imunologické přecitlivělosti, chybí však u nich senzibilizační fáze, symptomy mohou vzniknout u dispozaných osob již při prvním kontaktu s vyvolávající látkou (tabulka 1) (12).

Etiopatogeneze

Problém určení etiopatogenetických mechanismů spočívá v tom, že určitá vyvolávající příčina může působit současně různými neimunologickými mechanizmy, a také mechanizmy imunologické přecitlivělosti. Přitom se na výsevu kopřivky může podílet více zcela odlišných faktorů současně, které

mohou být navíc modulovány celou řadou dalších podnětů. Např. Acylpyrin při léčbě virových infekcí horních cest dýchacích může vyvolat alergickou kopřivku zprostředkovanou IgE protilátkami nebo kopřivku intoleranční, způsobenou bloádou cyklooxygenázové cesty metabolismu kyseliny arachidonové, může jít o současný vliv virové infekce, zvýšené tělesné teploty atd. V podstatě se mohou v patogenезi kopřivek uplatnit tři odlišné neimunologické mechanizmy:

- Histamin nebo jiné vazoaktivní aminy jsou obsaženy **přímo ve vyvolávajícím podnětu**, především v potravinách a nápojích (tabulka 2). **Intolerance na histamin** může být u lidí způsobena nedostatkem enzymů, které jej odbourávají, tj. N-methyltransferázy a zejména diaminooxidázy. Protože histamin není v adekvátním čase metabolizován, zůstává delší dobu v krevním oběhu

a je příčinou klinických obtíží. Histamin je biogenní amin, který vzniká bakteriální dekarboxylací histidinu. Za zvýšenou tvorbu histaminu ve víně je odpovědný *Pediococcus cerevisie*, v potravinách bakteriální kmeny rodu *Proteus*, *Clostridium* nebo *Salmonella*. Proto se také množství histaminu v potravinách považuje za indikátor čerstvosti a hygienického skladování potravin. Putrescin nebo tyramin, obsažené např. v sýrech a červném víně, jsou kompetitivními inhibitory diaminooxidázy. Také alkohol a některé léky významně tlumí její aktivitu. Proto je při užívání těchto léků zakázáno pít alkohol a je vhodná dieta se sníženým obsahem biogenních aminů.

- Vyvolávající substance působí jako **histaminoliberátor** – vyvolává přímou aktivaci mastocytů nebo bazofilů s jejich následnou degranulací a uvolněním histaminu a jiných mediátorů bez

Tabulka 1. Charakteristika alergické a pseudoalergické reakce

Reakce	Alergická (anafylaktická)	Pseudoalergická (intoleranční)
Klinický obraz	kopřivka, angioedém, celkové symptomy, šok	
Reakce při 1. kontaktu	ne	ano
Latence po 1. kontaktu	ano	ne
Latence po požití	5–30 minut	30 minut až 2 hodiny
Závislost na dávce	ne	ano
Incidence	< 5 %	> 5 %
Průběh	akutní, akutní intermitentní	akutně nebo chronicky recidivující
Riziko recidiv	vysoké	střední
Mechanismus	imunologická přecitlivělost	neimunologické mechanizmy
Nejčastější příčiny u dospělých	léky	kyseliny acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika, potravinářská aditiva
Nejčastější příčiny u malých dětí	potraviny, infekce	potravinářská aditiva, intolerance na vazoaktivní látky
Diagnóza	anamnéza, specifické IgE, prick testy	anamnéza, provokační testy
Vliv psychiky	slabý	silný

Tabulka 2. Etiopatogeneze pseudoalergických kopřivek

Patogenetické mechanismy	Potraviny	Perorální nebo parenterální léky a diagnostika	Zevní léky a jiné
Biogenní aminy a inhibitory diaminoxidázy	mořské ryby, některé druhy sýrů, salámy, šunka, párky, klobásy, kyselé zelí, špenát, kukuřice, feferonky, rajčata, banány, grepy, vlašské ořechy, ananas, avokádo, fíky, čokoláda, červené víno, pivo aj.	dihydralazin, isoniazid, promethazin, kyselina klavulanová, verapamil, acetylcystein, ambroxol aj.	žahavé rostliny, medúzy, sasanky, některé druhy mravenců aj.
Nespecifické histaminoliberátory	jahody, rajčata, některé druhy vína i destiláty, vepřové maso, koryši, vaječný bílek, kakao (čokoláda), špenát, ananas	kodein, morfin, některá anestetika, chinin, thiamin, dextran, kontrastní látky obsahující jód aj.	neomycin, polymyxin B, melitin z včelího jedu
Genetická porucha metabolismu kyseliny arachidonové	salicyláty nebo benzoáty v jablkách, banánech, borůvkách, hrášku, grepech, koření, pívě, červeném víně aj. Potravinářská aditiva – konzervační látky a barviva	kyselina acetylsalicylová a jiná nesteroidní antiflogistika	salicyláty a barviva v zubních pastách a ústních vodách; salicylová vazelína

mechanismů imunologické přecitlivělosti. Podmínkou jejich účinku jsou volné receptory, reakci lze zabránit jejich obsazením vhodnými blokátory, např. antihistaminiky, a tím předejít výsevu kopřivky.

- **Genetická porucha metabolismu kyseliny arachidonové**, tj. mutace genů pro enzymy 5-lipoxygenázu, pro protein aktivující 5-lipoxygenázu a pro syntézu leukotrienu C4. Důsledkem je uvolnění většího množství vazoaktivních mediátorů ze skupiny leukotrienů – C4, D4 a E4 (dříve označované jako SRS-A = slow reactive substance of anaphylaxis), které vyvolají opožděný výsev kopřivky. Odhaduje se, že touto poruchou trpí přes 10 % populace, kterým podání kyseliny acetylsalicylové způsobí nežádoucí potíže, včetně kopřivky – tzv. **intoleranční kopřivka**. Stejnou reakci mohou vyvolat nesteroidní antiflogistika a potravinová aditiva, protože mezi nimi existují zkřížené reakce.

Nejčastějšími příčinami pseudoalergických kopřivek jsou potraviny, méně často perorální nebo parenterálně aplikované léky a diagnostika, v některých případech fyzikální faktory, zevně aplikované léky, reakce na pobodání hmyzem aj. (12, 13, 14) (tabulka 2).

Z vazoaktivních substancí, obsažených v potravinách a nápojích, vyvolávají kopřivku zejména histamin, tyramin, tryptamin a serotonin (5).

- **Histamin** obsahují mořské ryby – tuňák, makrela a sardinky, některé druhy tvrdých sýrů (ementál), salámy, rajčata, lilky, banány, pivo, víno.
- **Tyramin**: salámy, sledě, makrelky, tvrdé sýry, kukuřice, feferonky, sójová omáčka, kyselé zelí, banány, víno a pivo.
- **Tryptamin**: feferonky, šunka a salámy.
- **Serotonin**: banány, ananas, avokádo, fíky, rajčata a vlašské ořechy.
- **Fenylalanin**: sýry, kakao, čokoláda.

Histaminoliberátory jsou např. v jahodách, rajčatech a některých druzích vína (tabulka 2). Lektiny, které obsahují četné druhy ovoce, zeleniny a luštěnin, svou nespecifickou vazbou na sacharidové

sloučky IgE navozují agregaci receptorů, na nichž jsou IgE navázány, a tím přímou aktivaci mastocytů a bazofilů. Kopřivku po jahodách mívají především malé děti. K přímé aktivaci dochází také v průběhu infekcí, např. peptidoglykany gram pozitivních i gram negativních bakterií.

Intoleranční kopřivka začíná obvykle po kyselině acetylsalicylové a nesteroidních protizánětlivých lécích. Proto se doporučuje používat pro tuto kopřivku název „aspirinem indukovaná kopřivka (AIU)“. Častěji dochází po požití kyseliny acetylsalicylové k výsevu kopřivky u nemocných s chronickou idiopatickou, event. cholinergní nebo mechanickou kopřivkou, přičemž kyselina acetylsalicylová působí pravděpodobně jako provokující faktor. Dalším příkladem by mohly být kopřivky navazující na virové infekce léčené Acylpyrinem nebo jinými nesteroidními antiflogistiky. Častější výskyt této kopřivky je udáván u nemocných s atopickou diatézou (5, 7, 10, 12, 14).

Exacerbace intoleranční kopřivky mohou vyvolat některé z přídatných látek – **potravinářských aditiv**. Odhaduje se, že příčinou intoleranční reakce u určité osoby může být více než 80 chemicky různých látek. Přítomnost aditiv v potravině musí být uvedena na obalu, označuje se uvedením názvu látky nebo číselného kódu E, to je kód, pod kterým je přídatná látka označována v číselném systému Evropské unie (14). Patří k nim především:

- **Konzervační látky** – kyselina sorbová a její sloučeniny (E200–202) a kyselina benzoová, benzoáty, ethyl-, propyl- a metylparahydroxybenzoát a jejich sodné soli, nazývané také jako parabeny (E210–219). Jsou přítomné prakticky ve všech hromadně vyráběných potravinách a nápojích, přitom při konzervaci je povoleno je užívat jen do stanoveného maximálního množství. Benzoáty jsou přirozeně přítomné v některých druzích zeleniny a ovoce, např. v bobulovitých plodech. Méně častou příčinou exacerbací intoleranční kopřivky jsou konzervační látky v zubních pastách nebo ústních vodách, případně salicyláty v dermatologických externech, např. 5–15 % salicylová vazelína používaná jako keratolytikum.

- **Potravinářská syntetická barviva** se používají při výrobě cukrovinek, cukrářských výrobků včetně jedlých ozdob na cukrářské výrobky, umělých tuků, pudinkového prášku, hromadně vyráběných džemů, marmelád, kompotů, sirupů, ochucených nealkoholických nápojů, nápojů v prášku, zmrzliny atd. Intoleranční reakce jsou uváděny především po azobarvivech – žlutém tartrazinu (E102) a červeném erytrozinu (E127), amarantu (E123) a azorubinu (E122), které vyvolávají se salicyláty a benzoáty zkřížené reakce (15).
- **Antioxidanty** prodlužují trvanlivost potravin a chrání je proti zkáze způsobené oxidací, jejímiž projevy jsou např. žluknutí tuků a barevné změny. Patří k nim tzv. přirozené antioxidanty – estery mastných kyselin s kyselinou askorbovou (E304) a tokoferoly (E306–309), ze syntetických antioxidantů galáty (E310–312), butylhydroxianisol a butylhydroxitoluen (E320–321) (6).
- **Sulfity** (syn. siřičitany) se používají jako konzervanty i antioxidanty (E220–224, E226–228) (1).
- **Látky zvyšující aroma** – ve vztahu ke kopřivkám jsou nejvýznamnější perubalzámová a skořicová silice, ethylvanilin a vanilin.
- **Látky zvyšující chuť** jsou přítomné ve směsích koření se solí a glutamáty (E620–625) a v různých kořenících přípravcích, které se používají především při přípravě jídel čínské, indické a mexické kuchyně. Mohou být jednou z příčin kopřivky. Glutamát sodný vyvolává především gastrointestinální potíže, reakce se vysvětluje metabolicky – odbourává se v organismu na acetylcholin (14).

Klinický obraz

Kopřivky vyvolané přímou aktivací mastocytů mají obvykle obraz krátkodobé akutní nebo akutní intermitentní kopřivky při opakované nárazové expozici vyvolávající příčiny. Při **intoleranci na histamin** dochází během 10–30 minut po jídle k silnému svědění kůže, bolesti hlavy, event. k výsevu kopřivky, gastrointestinálním potížím i dušnosti. Často tyto lidé udávají nesnášenlivost červeného vína.

Akutní intoleranční kopřivka po kyselině acetylsalicylové začíná po latenci 30 minut až 2 hodin

obvykle svědícím erytémem kůže, obličej a krku (obrázek 1). Zvláštní jsou plošné, polokulovité, tužší, oválné a ve srovnání s jinou příčinou i déle trvající pomfy na krku. Někdy je provázána nástřikem spojivek a sekrecí z nosu. Z celkových projevů bývá dráždivý kašel, edém hrtanu, dechové potíže, někdy tachykardie a křečovitě bolesti břicha. U atopiků je popisován jako projev intoleranční reakce izolovaný periorbitální angioedém (8). U nemocných s astmatem může kyselina acetylsalicylová provokovat záchvat, tzv. aspirinové astma (9, 14).

Většinou však probíhá intoleranční kopřivka jako dlouhotrvající chronická recidivující kopřivka s mírnějšími výsevy, trvajícími několik dnů a následným krátkým obdobím bez příznaků. Výsevy mohou být provokovány potravinami s větším množstvím histaminu a jiných vazodilatačních látek nebo větším množstvím salicylátů, konzervačních látek event. barviv v potravinách. Postihuje především dospělé, ale pacient si často není vědom vyvolávající příčiny – anamnéza je negativní (7, 9, 14).

Diagnostika intoleranční kopřivky

- Nejdůležitější je **pečlivá anamnéza** zaměřená na všechny možné vyvolávající příčiny (léky, potraviny, nápoje) a vyloučení kopřivek vyvolaných mechanismy imunologické přecitlivělosti pomocí prick testů a specifických IgE protilátek. Důležitý je časový sled mezi možnými příčinami a klinickými symptomy.
- Ke stanovení diagnózy intoleranční kopřivky po potravinách mohou přispět **eliminační a provokační diety**, případně tzv. **dietní deník**.
- Intoleranční kopřivky lze jednoznačně potvrdit pouze **provokačním testem**. K vyvolání aler-

Obrázek 1. Intoleranční reakce po kyselině acetylsalicylové



gické kopřivky stačí desetina terapeutické dávky kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních antiflogistik, zatímco intoleranční se objeví až po mnohem vyšší dávce.

- **Vyšetření in vitro** – průkaz specifických IgE protilátek k vyloučení alergie na potraviny (12).

Léčba

Při prokázané příčině je nutné k zabránění recidiv kopřivky poučení pacienta o její důsledné eliminaci. U intoleranční kopřivky se doporučuje dieta bez potravinářských aditiv, používaných ke

konzervaci a barvení potravin, doplněná o vyloučení všech léků obsahujících kyselinu acetylsalicylovou a nesteroidní antiflogistika – tzv. bezsalicylátová dieta. Pacient se musí vyhýbat také barevným zubním pastám a barevným lékům. Dlouhodobým sledováním nemocných s pozitivním provokačním testem s kyselinou acetylsalicylovou se ukázalo, že u části pacientů, držících přísnou dietu bez salicylátů a potravinářských aditiv, při opakovaném testování v odstupu 4–7 let intoleranční reakce po kyselině acetylsalicylové vymizela (14).

U nemocných s intolerancí na histamin je nutná dieta s vyloučením potravin obsahujících větší množství histaminu a jiných vazodilatačních látek. U kopřivek vyvolaných histaminoliberátory lze předejít výsevu kopřivky aplikací antihistaminik.

Symptomatická léčba se neliší od kopřivek vyvolaných imunologickými mechanismy – podávají se H1 antihistaminika 2. generace cetirizin nebo loratadin, event. 3. generace levocetirizin nebo desloratadin. Při rozsáhlejších projevech kopřivky a anafylaktoidních příznacích parenterálně kortikosteroidy. Pokud se nepodaří vyvolávající příčinu objasnit, doporučuje se dlouhodobá profylaktická léčba antihistaminiky, event. jejich kombinace s hydroxyzinem nebo ketotifenem (2, 3, 11, 12, 14). U rezistentní intoleranční „aspirinové kopřivky“ se osvědčil antileukotrien montelukast (Singulair tbl.), u nás je vázán na předpis alergologů a pneumologů (4).

doc. MUDr. Marie Viktorinová, CSc.

Klinika chorob kožních a pohlavních FN
I. P. Pavlova 91, 779 00 Olomouc
e-mail: marie.viktorinova@volny.cz

Literatura

1. Belchi-Hernandez J, Florido-Lopez JF, Estrada-Rodriguez JL, et al. Sulfite-induced urticaria. *Ann Allergy* 1993; 71: 230–232.
2. Doležel T. Desloratadin. *Remedia* 2003; 13(1): 63–64.
3. Doležel T. Levocetirizin. *Remedia* 2003; 13(1): 61–62.
4. Ellis MH. Successful treatment of chronic urticaria with leukotriene antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 876–877.
5. Fuchs M. Potravinová alergie. *Causa Subita* 2002; 5(9): 408–411.
6. Goodman DL, Mc Donnell JT, Nelson HS, et al. Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 570–575.
7. Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance 2007; 99(1): 13–21.
8. Katz Y, Goldberg N, Kiviti S. Localized periorbital edema induced by aspirin. *Allergy* 1993; 48: 366–369.

9. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 631–650.
10. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, et al. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: Results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(3): 678–685.
11. Seberová E. Antihistaminika v léčbě alergických chorob. *Remedia* 2003; 13(1): 49–56.
12. Viktorinová M. Algoritmus vyšetření a léčby kopřivky a angioedému. Samostatná příloha časopisu *Trendy v medicíně* 2003/04; 5: 12–15.
13. Viktorinová M. Kontaktní kopřivky. *Dermatol. praxi* 2008; 2(1): 16–18.
14. Viktorinová M. Kopřivka a angioedém. Praha: Galén, 2001: 75–83.
15. Wagner G, Lubach D. Rote Lebensmittelfarbstoffe (Amaranth E123 und Azorubin E122) als Ursache einer chronisch-rezidivierenden Urtikaria 1987; 10(1): 14–16.