

Angioedémy – diferenciální diagnostika a nové terapeutické možnosti

Irena Krčmová

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové, LF UK Hradec Králové

Angioedém je definován jako přechodný, opakující se otok podkoží a/nebo submukózní tkáně. Angioedém může postihovat obličej, rty, krk a končetiny, dutinu ústní, hrtan a/nebo střevní sliznici. Otok vzniká v důsledku zvýšené lokální propustnosti v subkutánních nebo submukózních kapilárách a postkapilárních venulách. Dochází k extravazaci plazmy v reakci na vasoaktivní mediátory uvolňované aktivací žírných buněk a/nebo bazofilních granulocytů nebo kontaktních systémů (kinin-kalikrein), komplementu a fibrinolytických enzymových systémů plazmy, i když biologicky situace není jasně černobílá. Z hlediska patofyziologie může být angioedém klasifikován jako angioedém zprostředkovaný histaminem a angioedém zprostředkovaný bradykininem. Histaminem zprostředkovaný angioedém je častější a souvisí s aktivací a degranulací žírných buněk a bazofilů, bývá provázen svědivou a zarudlou urtikárií.

Angioedém zprostředkovaný bradykininem zahrnuje zejména formy hereditárního angioedému, získaného deficitu C1 inhibitoru a angioedémy spojené s inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu či dalších léků. Je charakterizován nadměrnou lokální tvorbou bradykininu se vznikem bolestivého angioedému, není spojen se svědivou kopřivkou, má delší trvání a často břišní příznaky. Je rezistentní vůči standardním terapiím, jako je adrenalin, glukokortikoidy a antihistaminika. V rámci diferenciální diagnostiky v akutní fázi je vhodné provést laboratorní vyšetření tryptázy k odlišení histaminového angioedému v souběhu anafylaxe a C4 složku komplementu jako screening pro bradykininový angioedém.

Péče o pacienty je mezioborová, zejména v akutních fázích angioedémů. U recidivujících angioedémů histaminových, kdy se zejména jedná o průvodní jev chronické spontánní urtikárie, je léčba 2. a 3. linie podávána v rámci odbornosti dermatologie a imunologie/alergologie. V případech hereditárních angioedémů je terapie v rámci odbornosti imunologie/alergologie, pro toto vzácné onemocnění jsou určena 4 centra v České republice.

Nástup biologické léčby u obou druhů angioedémů zásadně změnil léčebný přístup.

Klíčová slova: angioedém, diagnostika, diferenciální diagnostika, terapie.

Angioedema – differential diagnosis and new therapeutic options

Angioedema is defined as transient, recurrent swelling of the subcutaneous and/or submucosal tissues. Angioedema may affect the face, lips, neck and extremities, oral cavity, larynx and/or intestinal mucosa. Local swelling results from regionally increased permeability in subcutaneous or submucosal capillaries and postcapillary venules. Plasma extravasation occurs in response to vasoactive mediators released by activation of mast cells and/or basophils or the contact (kinin-kallikrein), complement and fibrinolytic enzyme systems of plasma, although biologically the situation is not clearly black and white. From a pathophysiological perspective, angioedema can be classified as histamine-mediated angioedema and bradykinin-mediated angioedema. Histamine-mediated angioedema is more common and is associated with activation and degranulation of mast cells and basophils, and is often accompanied by pruritic and erythematous urticaria. Bradykinin-mediated angioedema can include forms of hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or other drugs. It is characterized by excessive local production of bradykinin with the development of painful angioedema, is not associated with pruritic urticaria, has a longer duration, and often abdominal symptoms. It is

resistant to standard therapies such as adrenaline, glucocorticoids, and antihistamines. As part of the differential diagnosis in the acute phase, it is appropriate to perform a laboratory test for tryptase to differentiate histamine angioedema in conjunction with anaphylaxis, and the C4 component of complement as a screening for bradykinin angioedema. Patient care is interdisciplinary, especially in the acute phases of angioedema. In recurrent histamine angioedema, which is mainly a concomitant phenomenon of chronic spontaneous urticaria, 2nd and 3rd line treatment is administered within the expertise of dermatology and immunology/allergology. In cases of hereditary angioedema, therapy is within the expertise of immunology/allergology, and 4 centers in the Czech Republic are designated for this rare disease. The advent of biological treatments for both types of angioedema has fundamentally changed the treatment approach.

Key words: angioedema, diagnostics, differential diagnostics, therapy.

Angioedém je definován jako přechodný, opakující se otok podkoží a/nebo submukózní tkáně. Angioedém může postihovat obličej, rty, krk a končetiny, dutinu ústní, hrtan a/nebo střevní sliznici. Stává se život ohrožujícím, pokud postihuje oblast horních cest dýchacích. Angioedém střevní submukózy je často bolestivý a projevuje se jako akutní příhoda břicha.

Angioedém vzniká v důsledku zvýšené lokální propustnosti v subkutánních nebo submukózních kapilárách a postkapilárních venulách, což způsobuje lokální extravazaci plazmy v reakci na vazoaktivní mediátory uvolňované aktivací žírných buněk a/nebo bazofilních granulocytů nebo kontaktních systémů (kinin-kalikrein), komplementu a fibrinolytických enzymových systémů plazmy.

Při popisu patofyziologie vzniku může být **angioedém klasifikován jako angioedém zprostředkovaný histaminem a angioedém zprostředkovaný bradykininem**, i když biologicky situace není jasně čenobílá (1, 2).

A) Histaminem zprostředkovaný angioedém je v klinické praxi častější a souvisí s aktivací a degranulací žírných buněk a bazofilů, bývá provázen svědivou a zarudlou urtikárií, při anafylaktických příznacích může být provázen bronchospasmem, bolestmi břicha a zvracením, progresí anafylaxe. Pokud vzniká angioedém v IgE senzibilizovaném terénu, rozvíjí se velmi časně. Nadměrná aktivace žírných buněk vede k jejich zvýšené degranulaci, s náhlým vzestupem lokální i systémové koncentrace mnoha mediátorů. Uvolní se např. tryptáza, histamin, serotonin, prostaglandiny a leukotrieny, následné příznaky pak korelují s dynamikou jejich koncentrace. Často je jasná kauzalita s alergenem (léky, bodnutí hmyzem, potraviny, profesní alergen aj.). Pacient reaguje dobře na antihistaminika, pro progresi anafylaktických příznaků je indikován adrenalin, systémové kortikosteroidy, prevence hypovolemie.

Opakované (epizodické) závažné systémové reakce, pod obrazem anafylaxe, postihující dva a více orgánových systémů souběžně, vzbuzují podezření na syndrom aktivovaných mastocytů (dále MCAS – mast cells activation syndrome). Podkladem primární MCAS je genová *KIT* mutace, což je gen pro transmembránový tyrosinkinázový receptor (c-Kit, CD117, SCFreceptor). KIT gen mj. reguluje proliferaci, přežívání, popř. apoptózu žírných buněk. Tato mutace je známým markerem systémové mastocytózy, ale jen v případě splnění dalších kritérií systémové mastocytózy. Jsou detekovány další genové mutace. Pro MCAS je mezi atakami onemocnění typická normální koncentrace sérové bazální tryptázy. Pokud je detekována zvýšená koncentrace sérové bazální tryptázy i po odeznění příznaků MCAS, je třeba zvažovat i další klinické jednotky, jako

je např. hereditární a-tryptazemie. V rámci diferenciální diagnostiky je nutné o těchto chorobných jednotkách uvažovat (4).

Kromě anafylaktických příznaků bývá histaminový angioedém součástí akutní a chronické urtikárie. Na rozdíl od pomfu, který zasahuje pouze do horního koria, pokračuje angioedém do vrstvy celého koria a subcutis. Patogeneze je složitá a netýká se jen deliberace histaminu, účastny jsou další mediátory spojené s degranulací mastocytů a aktivace eozinofilů. Diagnostickým a terapeutickým problémem je angioedém provázející chronickou spontánní urtikárií. Urtikárie je hodnocena jako chronická, pokud trvá déle než šest týdnů. Až 50 % chronických kopřivek má autoimunitní etiologii a není projevem senzibilizace jedince ani ji nelze vyvolat známým mechanismem. Angioedém se může v rámci chronické urtikárie projevovat jako dominantní příznak, častěji je však provázen svědivými prchavými pomfy, izolovanými či generalizovanými (4).

Z hlediska vzniku angioedémů je důležité si uvědomit dva autoimunitní mechanismy, které jsou uváděny při rozvoji chronické spontánní urtikárie (dále CSU).

1. tzv. **autoalergie**, nejčastější: tvorba autoreaktivních IgE protilátek proti autoantigenům – jsou uváděny tyreoidální peroxidáza, interleukin 24, dsDNA, tkáňové hemokoagulační faktory. Tito pacienti mívají hodnoty celkového IgE vyšší (či u horní hranice normy), mívají negativní kožní test s autologním sérem a test uvolnění histaminu z bazofilů / test aktivace bazofilů (BHRT/BAT).
2. **autoimunitní etiopatogeneze**, méně častá: tvorba IgG a IgM protilátek proti vysokoafinnímu receptoru pro IgE (FcεRI), méně často proti IgE na mastocytech a bazofilech. Tito pacienti mívají bazopenii, eozinopenii a nízké celkové IgE, pozitivní kožní test s autologním sérem a pozitivní BHRT/BAT. Pacienti mohou méně reagovat na léčbu anti-IgE protilátkami – omalizumabem, jsou spíše kandidáti na léčbu cyklosporinem A a mají urtikárii závažnější a prolongovanou. Markerem toho typu CSU se zdá být pozitivita IgG proti tyreoperoxidáze. Oba fenotypy se mohou vzájemně prolínat, pro predikci léčebné odpovědi neexistují jednoznačné biomarkery (4).

Angioedém, pokud provází chronickou urtikárii, je nepříznivý prognostický faktor. Chronická spontánní urtikárie se projevuje urtikárií současně s angioedémem v cca 30 % a jen angioedémem v cca 10 % případů. **Angioedém u CSU** má s převahou kožní projevy, málokdy vede k edému jazyka a horních cest dýchacích, natož k systémovým anafylaktickým projevům.

V rámci diferenciální diagnostiky se o chronickou spontánní urtikárii s velkou pravděpodobností jedná, pokud pacient **nemá doprovodné příznaky autoinflamatorních chorob, projevy nelze opakovaně vyvolat a jednotlivé pomfy netrvají déle než 24 hodin.**

Z hlediska etiopatogeneze je důležité si uvědomit, že mastocyty jsou velmi reaktivními buňkami. Mohou být aktivovány imunologickými mechanismy, primárně prostřednictvím zesíťení IgE s jejich vysoce afinitními receptory FcεRI, a také imunitními spouštěči, které nejsou IgE-dependentní, jako je IgG a systém komplementu. Neimunologická aktivace zahrnuje různé podněty, jako jsou některé léky, toxiny, hormony, neuropeptidy, fyzikální podněty (teplota, cvičení) a emoční stres. Možné vazby vzniku aktivace mastocytů uvádí obrázek 1.

Léčba angioedému v rámci chronické spontánní urtikárie zahrnuje 3 linie/stupně:

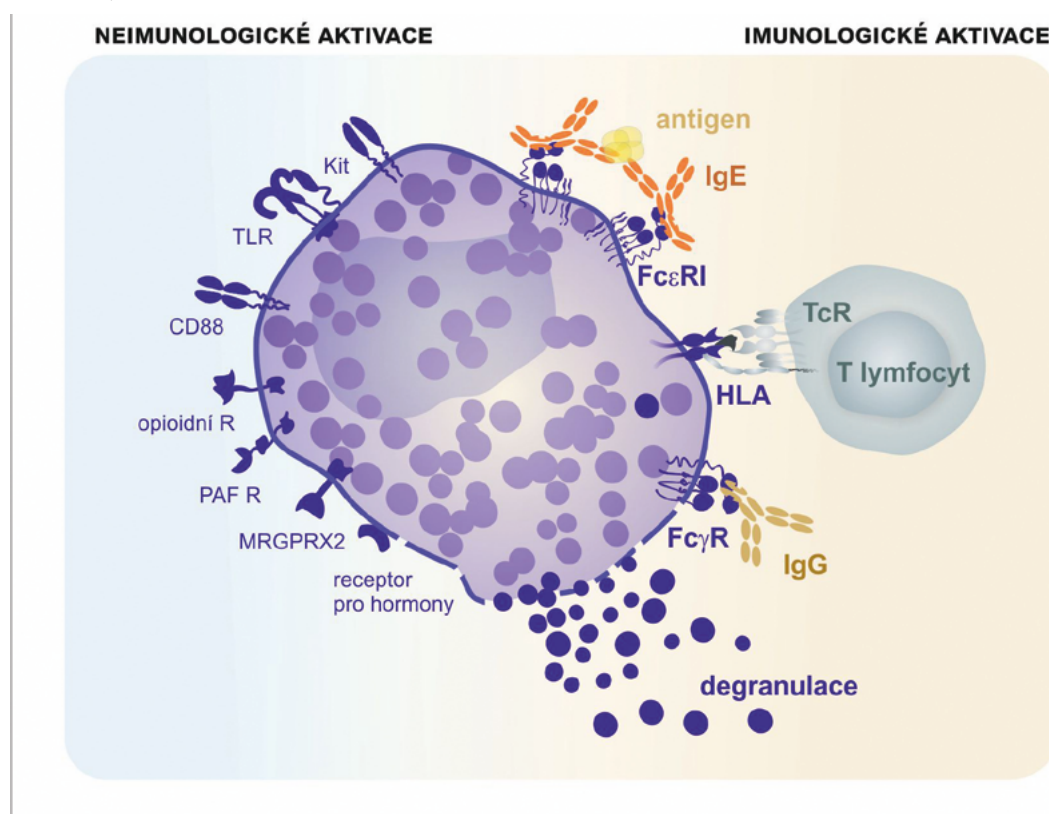
1. Nesedativní H1 antihistaminika 2. generace v standardní či zvýšené dávce. Léčba sedativními antihistaminiky 1. generace se z bezpečnostních důvodů nedoporučuje (ne rutinně jako první volba). Léčba antihistaminiky je kontinuální. Terapie dle potřeby nepostačuje a nemůže ovlivnit dlouhodobý průběh choroby a být tak účinnou profylaxií vzniku angioedému. Pokud obtíže pacienta trvají i přes léčbu ve standardním dávkování, je zapotřebí po 2–4 týdnech **zvýšit dávku až na čtyřnásobek standardní dávky** (2–0–2). Vyšší dávky nebývají pro pacienty problematické: sedace nebývá přítomná, potenciálně je však možná, tj. pacient by měl být informován. Také kardiotoxicita se při čtyřnásobném dávkování běžně neobjevuje. Potenciální riziko existuje u pacientů s preexistující bradykardií či vrozeným či polékovým prodloužením QT intervalu, což by mělo být napřed vyloučeno. Na vyšší dávky reaguje ústupem

obtíží 50–60 % pacientů. Obecně není doporučována kombinace různých antihistaminik (např. různých generací či H1 a H2) – farmakokineticky nedochází ke zvýšení účinnosti. Při výrazných projevech se vznikem rizikového angioedému platí nečekat příliš dlouho a včasné zahájit účinnou léčbu 2. linie.

- Přidání biologické léčby omalizumabem (Xolair) ve standardní, dle průběhu i ve vyšší dávce.** Počáteční subkutánní dávka je 300 mg à 4 týdny. Pokud se průběh choroby během 4 týdnů nezlepšuje, doporučuje se navýšit dávku a/nebo zkrátit interval, až na 600 mg à 2 týdny. Až u 60 % pacientů, kteří měli částečnou či nedostatečnou odpověď na standardní dávku, došlo po navýšení dávky ke kompletní léčebné odpovědi.
- Cyklosporin A (užití v režimu off label) místo omalizumabu za současné terapie H1 antihistaminiky.** Ke 3. linii přistupujeme tehdy, pokud léčba antihistaminiky a omalizumabem (i ve vyšším dávkování) nevede po 6 měsících k dostatečnému efektu, při závažných příznacích i dříve. Počáteční dávka 3 mg/kg/den, doporučená dávka je průměrně 4 mg/kg/den; při nízké odpovědi se doporučuje zvýšit až na 5 mg/kg/den. Léčba má své kontraindikace a nežádoucí účinky včetně kumulativní nefrotoxicity, proto je určen pouze pro léčebně refrakterní případy. Zásadní je v průběhu terapie klinický a laboratorní monitoring.

Celkové kortikoidy jsou doporučovány jen jako krátký pulz (7–10 dnů) pro zvládnutí akutních příznaků (prednison 20–50 mg/d). Dlouhodobá léčba či často opakované pulzy jsou vzhledem k nežádoucím účinkům nevhodné. Pacienti s angioedémy by měli být vybaveni pohotovostním balíčkem, popřípadě včetně autoinjektoru

Obr. 1. Aktivace mastocytů spojená s jejich degranulací



s adrenalinem. **Angioedémy s refrakterní urtikárií a angioedémy** jsou terapeutickým problémem, je zkoušena řada přístupů s imunosupresivy, intravenózními immunoglobuliny, plazmaferézami.

Nadějí pro pacienty je vstup nových léků do této problematické diagnózy. V tomto roce byl FDA nově schválen **dupilumab** (Dupixent). Jedná se o humánní monoklonální protilátku, která inhibuje signalizaci drah interleukinu-4 (IL4) a interleukinu-13 (IL13). Tato biologická protilátka je již úspěšně používána v léčbě více chorob tzv. T2 zánětu – u atopické dermatitidy, těžkého astmatu, chronické rinosinusitidy s nosní polypózou, chronické obstrukční choroby plicní s eozinofilií, eozinofilní ezofagitidy. Dalším lékem, který očekáváme, je **remibrutinib** (5). Remibrutinib je selektivní inhibitor Brutonovy tyrozinikázy (BTK), který blokuje degranulaci žírných buněk zprostředkovanou BTK a produkci autoprotilátek B buňkami. Je podáván perorálně, v dávce 25 mg 2x denně. V blízké době se očekává jeho schválení FDA. Oba léky budou ve 2. linii léčby u pacientů, kteří byli symptomatictí při zvýšené dávce antihistaminiky.

B) Angioedém zprostředkovaný bradykininem je diagnosticky a terapeuticky svízelnější – může se jednat o formy hereditárního angioedému, získaného deficitem C1 inhibitoru a angioedémy spojené s inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu či dalších léků. C1 inhibitor (dále C1-INH) je regulátor komplementu a kontaktního systému. Pokud je deficitní či dysfunkční, způsobuje aktivaci kontaktního systému vedoucí k nekontrolované produkci kalikreinu, k proteolýze vysokomolekulárního kininogenu s **nadměrnou lokální tvorbou bradykininu** (6).

Snížení aktivity C1-INH o více než 50 % se již projevuje klinicky. Bradykinin vazbou na bradykininový receptor 2 (BR2) působí na junkční oblast endotelu, dochází ke zvýšení cévní permeability, vazodilataci relaxací hladkého svalstva cév s nálednou extravazací tekutin do intersticiálního prostoru a vzniku charakteristického angioedému. Bradykininový receptor 1 (BR1) nemá konstituční charakter, je indukován zánětem a jeho role v rozvoji angioedému na podkladě HAE je nejasná. Všechny faktory, které aktivují kontaktní systém, mohou zvyšovat tvorbu bradykininu. Je důležité vědět, že bradykinin je metabolizován a inaktivován angiotenzin konvertujícím enzymem (dále ACE) (7). Při deficitu či dysfunkci C1 inhibitoru dochází ke spontánní aktivaci C1 složky komplementu za současného spotřebovávání C2 a C4 složek komplementu. Výsledkem je produkce anafylaktických, chemotaktických a vazoaktivních mediátorů. Souběžně C1 inhibitor významně inhibuje tkáňový aktivátor plazminogenu a plazmin ve fibrinolytickém systému (8).

Klinicky při srovnávání bradykininem zprostředkovaného angioedému s histaminergním má první z nich následující odlišující charakteristiky:

- není spojen s kopřivkou,
- má závažnější a delší trvání,
- často má přidružené břišní příznaky,
- je rezistentní vůči standardním terapiím, jako je adrenalin, glukokortikoidy a antihistaminika.

V rámci diferenciální diagnostiky můžeme v akutní atace provést laboratorní vyšetření tryptázy k odlišení histaminového angioedému

v souběhu anafylaxe a C4 složku komplementu jako screening pro bradykininový angioedém (1, 8).

Kromě vrozené příčiny v rámci hereditárního angioedému může deficit C1-INH vzniknout v průběhu života v důsledku jiných patologických stavů, jako je systémový lupus erythematoses, autoimunitní hemolytická anémie, monoklonální gamapatie, lymfoproliferativní onemocnění – jedná se o získaný angioedém (dále **AAE – acquired angioedema**), kdy dominantní je léčba základních onemocnění. Stav může nastat buď v důsledku zvýšeného katabolismu C1 inhibitoru, či vzácněji vznikem dysfunkčního proteinu při působení specifických autoprotilátek.

Angioedém indukovaný léky (na prvním místě ACE inhibitory – AE-ACEi) je ze všech bradykininem indukovaných angioedémů nejčastější. K postiženým partiím patří zejména orofaciální oblast a jazyk. Zůstává důležitá farmakologická anamnéza, rizikové mohou být i sartany, inhibitory mTOR, gliptiny, mezi dalšími léky je uváděn aliskiren, sakubitril, tkáňový aktivátor plasminogenu. Intolerance ACE inhibitorů se vznikem angioedému je pravděpodobně způsobená polymorfismy genu pro ACE. Angioedém indukovaný ACEi se může vyskytnout jako nežádoucí účinek léčby u 0,1–1 % nemocných, zejména v orofaciální oblasti (2). Vysazení spouštěcí terapie je zásadním opatřením, ač někdy vidáme, že i po ukončení léčby angioedémy po určitou dobu přetrvávají.

Angioedém vyvolaný nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) tvoří z hlediska etiopatogeneze jinou kapitolu. Léky zasahují do metabolismu kyseliny arachidonové s rychlým nárůstem leukotrienu. Reakce však někdy může být i IgE mediována. Stav bývá provázen kopřivkou, erytémem a otokem obličeje, stavy mohou být až dramatické s užitím adrenalinu. Antihistaminika, systémové kortikosteroidy bývají s terapeutickým efektem (8).

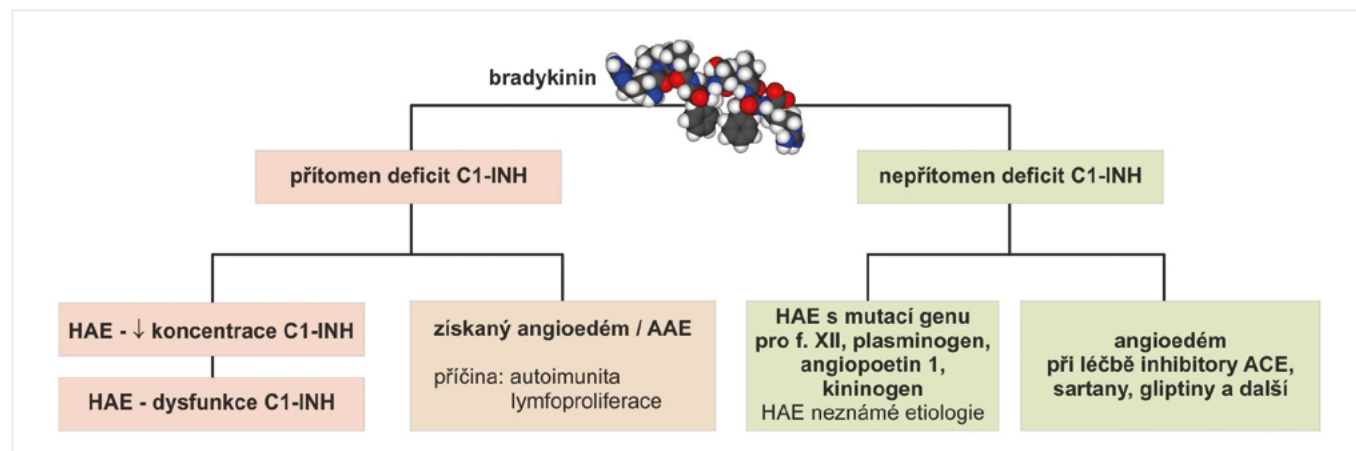
Recentní z hlediska diferenciální diagnostiky a klasifikace angioedémů je v současnosti doporučení DANCE (Definition, Acronyms, Nomenclature, Classification of AE, 2024), které vnáší další pohled na patofyziologii vzniku otoků (9). Klasifikace je uvedena na obrázku 2.

Hereditární angioedém

Hereditární angioedém (HAE) je vzácné onemocnění, jehož hlavním klinickým projevem jsou bradykininové masivní otoky podkoží a/ nebo sliznic v důsledku neregulované aktivity komplementového, ale i hemokoagulačního, fibrinolytického a kalikrein-kininového systému. C1-INH je kódován genem, který je označován jako *SERPING1* „serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor)“. V současnosti je známo více než 250 různých mutací *SERPING1* genu. Až ve 25 % se jedná o spontánní mutace de novo (15). Vrozený deficit C1-inhibitoru (dále C1-INH) složky komplementu je s autozomálně dominantním typem přenosu, pacient s HAE je heterozygotem a pravděpodobnost onemocnění potomka je 50 % (2). V současnosti je **choroba dělena na HAE s deficiencí C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) a HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH)**. Vzácně u některých pacientů s klinickými příznaky HAE a normální hladinou a funkcí C1-INH byly prokázány další genové mutace, jejichž názvy označují formu HAE dle zjištěné mutace (např. HAE-FXII., mutace genu faktoru XII). Pokud příčinná mutace není jasná, je angioedém označen jako HAE-UNK (2).

Obr. 2. Klasifikace angioedémů dle doporučení DANCE

Endotypy/subtypy angioedému	Patogenetický mechanismus	
AE-MC žírné buňky	angioedém s degranulací žírných buněk (dříve histaminergní)	endotypy
AE-BK bradykinin	vrozený deficit C1 INH	
	získaný deficit C1 INH	
	genové mutace spojené s cestou kalikrein-kinin	
AE-VE cévní endotel	dysfunkce cévního endotelu („nové mutace“- HAE s poruchou regulace cévní permeability, systemic capillary leak syndrom)	
AE-DI léky indukovaný	nežádoucí reakce na léky (ACEi, NSAID, inhibitory tkáňového aktivátoru plasminogenu, inhibitory neprilysinu)	subtypy
AE-UNK	neznámý mechanismus sledovat v centrech, off label terapie	

Obr. 3. Dělení angioedémů indukovaných bradykinem

Prevalence hereditárních angioedémů (HAE-C1-INH) je udávána v rozmezí 1 : 40 000 - 1 : 50 000 v populaci, lze tedy předpokládat v ČR cca 260 pacientů. Asi u 50 % nemocných se HAE manifestuje již v první dekádě života. Prevalence HAE non C1-INH je vzácnější v rozmezí 1:100 000 až 150 000.

Dělení angioedémů indukovaných bradykinem je uvedeno v obrázku 3 (1).

Diagnostika HAE

Pro HAE je typický angioedém indukovaný bradykinem bez urtikárie, charakteru lokálního otoku. Mechanický inzult a těžká fyzická námaha je jediným definovaným podnětem zevního prostředí. Jiné spouštěcí faktory jsou s převahou nepředvídatelné (infekce, stres) nebo mohou být s progresí s vazbou na farmakoterapii estrogeny či ACE-inhibitory. Tato terapie je v koincidenci s HAE/AAE kontraindikována.

Pro HAE je typický familiární výskyt (až v 25 % může být negativní) s klinickými projevy:

- otoky **podkoží** v různých lokalizacích nesvědivé, s pomalým odezněním (2–3 dny)
- otoky **submukózy gastrointestinálního traktu** vedoucí k bolestem břicha s nauseou až zvracením, které mohou simulovat i příznaky náhlé břišní příhody, otoky v **oblasti urogenitální**
- otoky orofaciální, v oblasti **laryngu vedoucí až k obstrukci dýchacích cest** s asfyxií
- před otoky mohou být prodromy
- první příznaky bývají v dětství/dospívání
- z hlediska terapie jsou **bez efektu antihistaminika, kortikoidy, adrenalin**

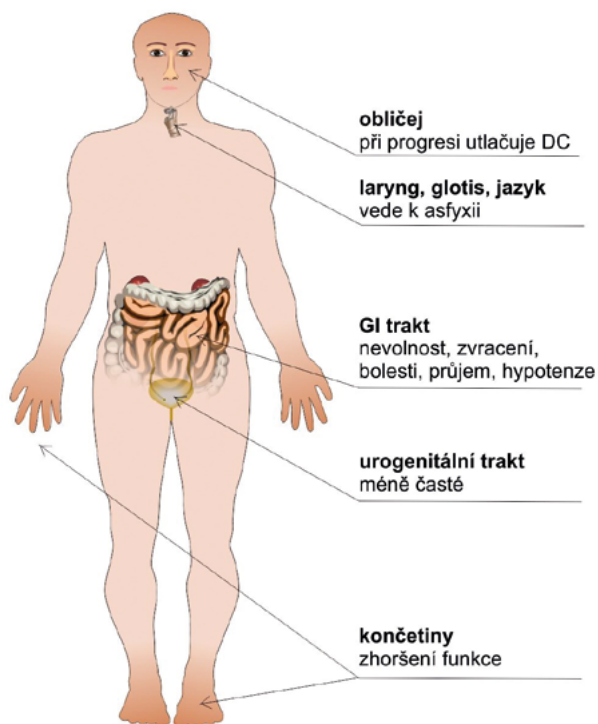
Lokality a četnost otoků jsou uvedeny na obrázku 4.

Laboratorní a genetická diagnostika

U pacientů s podezřením na HAE by měly být vyšetřeny C1-INH funkce, sérová hladina C1-INH a C4 složky komplementu. Uvedené testy v případě pozitivity je nutné opakovat, obvykle v rozmezí 1–3 měsíců. Hodnoty hladiny C4 a funkce C1-INH nekorelují se závažností klinických příznaků.

Skríninkovým vyšetřením zůstává stanovení hladiny C4 složky komplementu, která je významně snižena během ataky HAE, ale i v mezidobí. Kvantitativní a funkční vyšetření C1-INH nám umožní rozlišit klinické jednotky v rámci hereditárního angioedému, zda se jedná o HAE s deficiencí C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) a HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH).

Obr. 4. Lokality otoků u pacientů s HAE



HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH) přináší diagnostické obtíže, ale klinický obraz a hereditární podstata jej přiřazuje do rodiny HAE. Proto **při stanovení diagnózy všech typů HAE se opíráme o genetické vyšetření**. Součástí diagnostiky je kromě rodinné anamnézy nezbytné laboratorní vyšetření všech pokrevních příbuzných pacienta k odкрыtí dalších členů rodiny. **Testování dětí pacienta s HAE** by mělo být provedeno časně, nejlépe ještě před manifestací nemoci. Důležité je genetické vyšetření, zejména je-li známa mutace u rodiče.

Stanovení hladiny C1q je důležité k vyslovení diagnózy získaného bradykininového angioedému s deficitem C1-INH (AAE C1-INH), kdy je hladina významně redukována a odlišuje tak AAE od HAE (10).

Doporučené terapeutické postupy pro léčbu HAE

Všichni nemocní s HAE by měli mít akční a dlouhodobý plán léčby – viz mezinárodní doporučení – The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema, které je pravidelně revidováno (10).

Terapeutická strategie pro léčbu pacientů s HAE zahrnuje 3 zásadní oblasti:

- terapie akutního stavu** dle závažnosti příznaků (orofaciální otoky, obstrukce laryngu či gastrointestinální, urogenitální otoky, těžké končetinové otoky)
- krátkodobá profylaxe** před iatrogenními výkony
- dlouhodobá profylaxe indikována u všech symptomatických pacientů** s ohledem na projevy onemocnění, četnost atak, kvalitu života pacienta a nemožnost dosáhnout adekvátní kontroly odpovídající „on-demand“ léčbou (7).

Indikace léků dle léčebné strategie

a) Terapie akutního stavu

Všechny ataky HAE jsou určeny k léčbě, bez ohledu na lokalitu a tíži, neboť nikdy nejsme schopni odhadnout další progresi. **Pacienti by měli mít vždy při sobě medikaci pro terapii nejméně 2 atak.** V situacích, kdy není k dispozici účinná léčba, by měla být poskytována

Obr. 5. Laboratorní diferenciální diagnostika bradykininem indukovaných angioedémů

komplement	HAE s deficitem C1-INH HAE-C1-INH		HAE bez deficitu C1-INH HAE nC1-INH	lymfoproliferace, autoimunita
	HAE I – ↓ koncentrace C1-INH	HAE II - dysfunkce C1-INH	HAE III s mutací genu pro f. XII a jiné mutace	získaný angioedém / AAE
C1-INH kvantitativně	↓↓	↑ / N	N	N / ↓
C1-INH funkční	↓↓	↓↓	N	↓
C4	↓↓	↓↓	N	↓↓
C2	↓↓	↓↓	N	↓↓
C1q	N	N	N	↓

podpůrná péče (tj. intravenózní tekutiny, antiemetika, léky proti bolesti, event. intubace). V léčbě atak se historicky používala (a v některých zemích stále používá) čerstvá zmražená plazma (10).

V současné době je preferovaný k subkutánnímu podání inhibitoru receptoru pro bradykinin B2 (ikatifant 30 mg). Pro intravenózní aplikaci v současnosti jsou k léčbě akutní ataky určeny plazmatické koncentráty C1-INH (Berinert, dávka 20 IU/kg těl. hm.) Při včasné léčbě je důležitá aplikace/autoaplikace léku, včetně intravenózního podání u C1-INH, aby se zabránilo progresi otoku. Obvykle je čas do nástupu úlevy v průběhu 30 až 120 minut po podání (11).

b) Krátkodobá profylaxe před iatrogenními výkony

Krátkodobá profylaxe ataky HAE je opatřením u plánovaných traumatizujících lékařských výkonů. K substituci C1-INH slouží intravenózní koncentráty C1-INH (plazma derivovaný pdC1-INH). C1 inhibitor by měl být podán méně než 6 hodin před zákrokem, zejména **pokud je výkon v dutině ústní a v oblasti horních cest dýchacích** (7).

c) Dlouhodobá profylaxe

Cílem dlouhodobé profylaxe vzniku angioedémů (long-term prophylactic treatment- LTP) je dosažení kompletní kontroly nad nemocí a normalizace kvality života (1, 10). Volbu terapie představují koncentráty plazmatického C1-inhibitoru (pdC1-INH – subkutánní Berinert), subkutánní monoklonální protilátka proti kalikreinu – lanadelumab (Takhzyro) a perorální inhibitor kalikreinu berotralstat (Orladeyo). Novinkou v profylaxi angioedémů je lék garadacimab (Andembry, EMA registrace 2025). Tato plně humánní monoklonální protilátka (IgG4) je cílena proti koagulačnímu faktoru XIIa, který stojí na počátku kaskády generující bradykinin (12).

Je k diskuzi, jak **léčebně přistupovat k HAE nC1-INH**, u kterého je předpokládána jiná etiopatogeneze. V léčbě akutních atak byly s příznivým efektem použity koncentráty humánního C1-inhibitoru a ikatifant. K dlouhodobé profylaxi byl s účinností užít lanadelumab a plazmatický C1-inhibitor, gestagenní antikoncepce, nadějí jsou nové preparáty – zejména garadacimab vůči faktoru FXII. V rámci budoucích horizontů jsou s nadějí studovány další monoklonální protilátky, léky založené na RNA anebo genová imunoterapie/imunoeditace. Ve studiích jsou úspěšně zkoušeny malé molekuly (pod 500 Da), které jsou schopny překonávat biologické bariéry a být tak selektivními agonisty/antagonisty receptorů inhibujících enzymatické aktivity (sebetralstat, deucricitabant) (13).

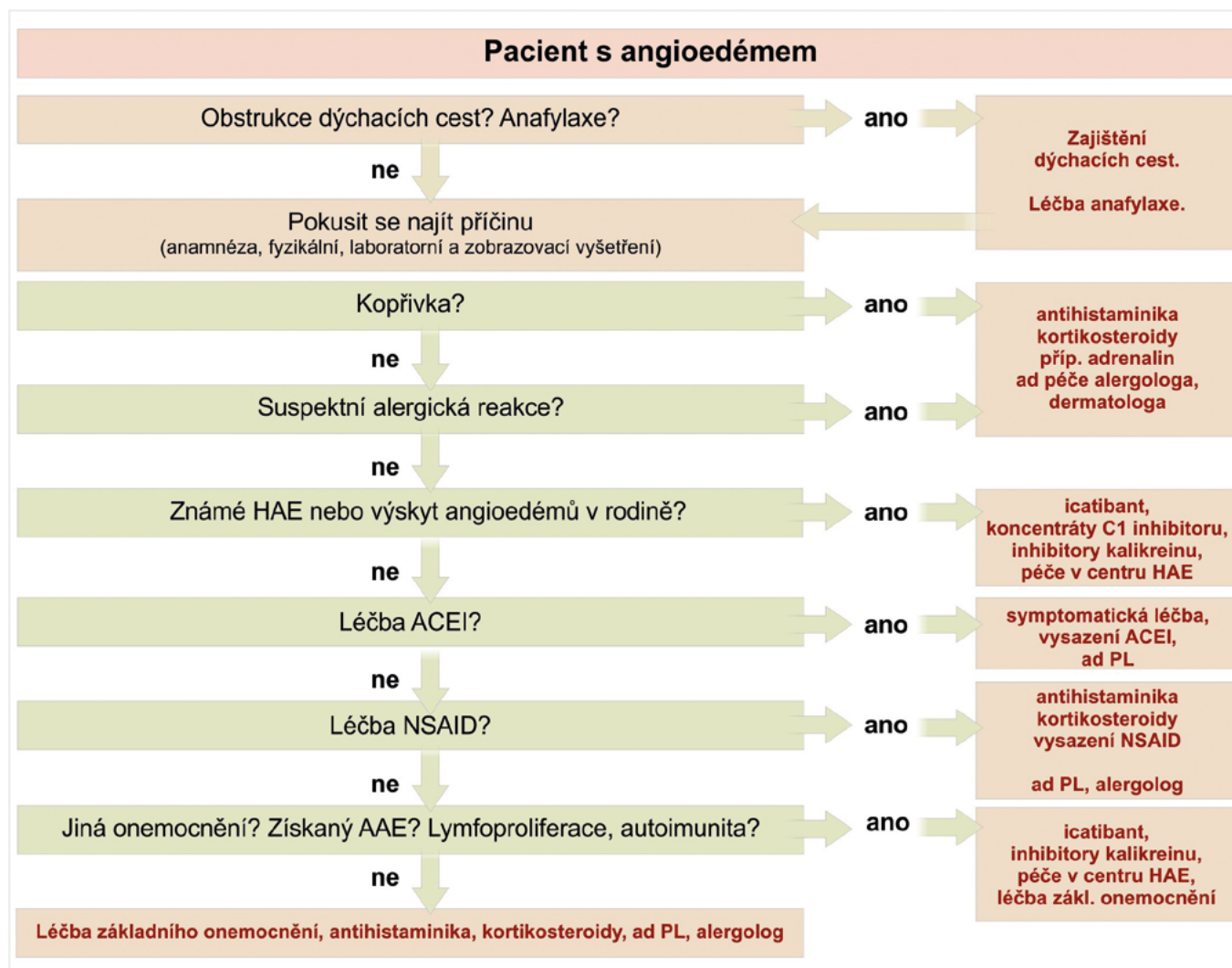
Základní diferenciální diagnostika angioedémů

V klinické praxi mohou mít angioedémy obdobný klinický průběh, ač mají odlišnou patofyziologii. Diagnostický algoritmus pomáhá stanovit správnou diagnózu pečlivým vyhodnocením povahy klinických symptomů, rodinné anamnézy, reakce na terapii a výsledků laboratorních testů (14). Uvádíme několik základních rozdílů, které mohou být přínosné:

1. **Reakce na léčbu** – v akutním stavu lze odlišit dle reakce na konvenční terapii (akutní léčba antihistaminiky, glukokortikoidy, adre-

nalinem) – histaminergní formy dobře reagují na konvenční léčbu. V chronickém průběhu recidivujících angioedémů (s kopřivkou nebo bez ní) dochází ke zlepšení při podávání denní kontinuální léčby antihistaminiky (často terapie až na čtyřnásobek standardní dávky) nebo při terapii omalizumabem.

2. **Hodnocení příznaků** – souběžný výskyt kopřivky je charakteristický pro histaminergní formy, ačkoli klinicky se tyto dva příznaky nemusí nutně vyskytovat současně. Nehistaminergní angioedémy nebývají provázeny kopřivkou a vzniku angioedémů často předcházejí prodromální příznaky (erythema marginatum, bolest v lokalitě angioedému, únava, nevolnost).
3. **Doba vzniku příznaků** – histaminergní formy se mohou objevit v jakémkoli věku, zatímco u nehistaminergních stavů může nástup příznaků sledovat specifitější vzorec. U HAE C1-INH se první příznaky obvykle objevují v dětství, u HAE nC1-INH se vyskytují u mladých dospělých. V případech získaného angioedému (AAE) s deficitem inhibitoru C1 a AAE souvisejícího s inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu se příznaky objevují hlavně po 40. roce věku, angioedém se může objevit několik hodin po léčbě ACEi nebo i vyvinout po mnoha letech bezpříznakové léčby inhibitorem ACEi.
4. **Lokalizace příznaků** – submukózní lokalizace v oblasti horních cest dýchacích s obtížným polykáním a rizikem udušení je častější u nehistaminergních angioedémů, ale mohou se také vyskytnout jako součást histaminergního, IgE-zprostředkovaného anafylaktického šoku. Postižení jazyka je časté u histaminergních nežádoucích účinků u nC1-INH-HAE a je zvláště charakteristické pro HAE s mutacemi plazminogenu a AAE-ACEi. Izolované postižení jazyka u hereditárního deficitu C1-INH je vzácné. Nežádoucí účinky vyskytující se ve sliznici gastrointestinálního traktu jsou primárně charakteristické pro nehistaminergní formy. Více než 90 % pacientů s C1-INH-HAE trpí angioedémy v gastrointestinálním traktu. Proto pro odlišení epizod jsou užitečné zobrazovací techniky s prokázáním volné intraperitoneální tekutiny a střevního edému během břišního angioedému. Postižení gastrointestinálního traktu je u histaminergních nežádoucích účinků vzácné.
5. **Trvání příznaků** – histaminergní angioedém se objevuje časně do 30 až 60 minut po expozici alergenu, ve většině případů vymizí do 12 až 24 hodin (48 hodin). U chronické spontánní urtikárie taktéž epizoda angioedému obvykle nepřesahuje 24 až 48 hodin. U nehistaminergních forem se otok vyvíjí pomaleji, maximální závažnosti často dosáhne za 24 hodin a obvykle trvá 1 až 5 dní.
6. **Spouštěče** – u nehistaminergních forem je iniciační událost pro ataky často neznámá, ačkoli mezi běžné spouštěcí faktory patří psychologické stresory, mechanické trauma, hormonální účinky (puberta, menstruace nebo těhotenství), léky, infekce, jiná doprovodná onemocnění nebo chirurgické zákroky. U nC1-INH-HAE lze první výskyt nebo zhoršení symptomů u žen často datovat do doby zavedení perorální antikoncepce obsahující estrogen nebo k němu může dojít během menstruace nebo těhotenství. Léky obsahující ACEi nebo estrogen mohou být provokujícími faktory, zejména u nehistaminergních forem.

Obr. 6. Diagnostický postup při péči o pacienty s angioedémy

7. **Rodinná zátěž** – pokud je rodinná anamnéza pozitivní na výskyt angioedémů, je hereditární forma angioedémů velmi suspektní. Absence rodinné anamnézy však nevylučuje některé formy HAE, vzhledem k prokázaným de novo mutacím (až 25 % případů HAE C1-INH).
8. **Laboratorní testy** jsou indikovány na základě anamnézy (kompletní krevní obraz, hladina C-reaktivního proteinu, hladina celkového IgE a hladina IgG protilátek proti tyreoidální peroxidáze). Pacient s recidivujícími příznaky často podstupuje komplexní interní vyšetření s širokým laboratorním panelem s vyloučením autoinflamatorních chorob. Pokud příčina není identifikována, je stav klasifikován jako idiopatický histaminerní angioedém, který provází chronickou spontánní urtikárií. Při suspekci na bradykininový angioedém kromě koncentrace C1-INH a jeho funkční aktivity jsou přínosné hladiny C4, C1q a anti-C1-INH. U HAE C1-INH je hladina C4 snížena (ve většině případů trvale, ale vždy během epizod) a hladina C1q je normální. V případě diagnózy získaných angioedémů (AAE C1-INH), je nutné vyšetřit základní malignity (nejčastěji lymfoproliferativní stavy), autoimunitní poruchy nebo infekční podněty. U AAE C1-INH je antigenní koncentrace a aktivita C1-INH snížena a hladina C4 a C1q je také často snížena; v některých případech lze detekovat protilátky proti C1-INH (IgG, IgM a IgA).

Novější studie podporují testování komplementu u pacientů užívajících léky ACEi a vykazujících angioedémy, protože ACEi mohou zhoršit nežádoucí účinky jak u získaných, tak u dědičných forem deficitu C1-INH. Pokud jsou parametry komplementu normální a rodinná anamnéza je negativní, lze předpokládat diagnózu AAE – ACEi. Díky objevu nových genetických technik a laboratorních biomarkerů se klasifikace a diagnostický algoritmus angioedémů neustále vyvíjí.

Závěr

Péče o pacienty s angioedémy je mezioborová jak z hlediska akutního stavu, tak z hlediska dlouhodobé profylaxe vzniku angioedémů. Aktualizovaný Český doporučený postup pro léčbu chronické kopřivky, u které může být angioedém průvodním příznakem, je přínosem pro praxi. Léky první volby jsou nesedativní H1 antihistaminika, kontinuálně zejména až ve 4násobných dávkách. Jako druhá linie se k antihistaminiku přidává omalizumab, i ve vyšším dávkování. V třetí linii je pak cyklosporin A v kombinaci s antihistaminikem, který bude pravděpodobně nahrazen v blízké budoucnosti léky s nižšími nežádoucími účinky. Recentně je očekáván do ČR vstup dupilumabu, remibrutinibu. Vzhledem k mezioborovému charakteru chronické spontánní urtikárie jsou tyto pacienti v péči dermatologů a lékařů

INZERCE

oboru alergologie a klinické imunologie, včetně aplikace léčby vyšších linií terapie.

Z hlediska hereditárního angioedému Česká společnost pro alergologii a klinickou imunologii podpořila v r. 2011 vytvoření 4 center – při Ústavech klinické imunologie a alergologie fakultních nemocnic (Praha-Motol, Brno, Plzeň a Hradec Králové). Do center jsou konziliárně odesíláni i pacienti s atypickými angioedémy (s převahou bradykininové etiologie). V posledních letech je nárůst terapeutických možností pro

dlouhodobou profylaxi hereditárních bradykininových angioedémů. Plazmatické koncentráty C1-INH, inhibitory kalikreinu a monoklonální protilátky nahrazují historicky užívané androgeny a antifibrinolytika.

Povědomí o charakteru patofyziologie a léčby angioedémů a jejich diferenciální diagnostice je v akutní fázi a dlouhodobé profylaxi nezbytné navyšovat i v dalších oborech.

Na závěr uvádíme jednoduchý diagnostický postup při péči o pacienty s angioedémy, obrázek 6.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Krčmová I. Hereditární angioedém – klasifikace a diferenciální diagnostika. Česlov Derm. 2024;99(No. 3):115124.
2. Sobotková M. Angioedémy – a jak na ně. Alergie. 2025;4451.
3. Lacuesta G, et al. Angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2024 Dec 9;20(Suppl 3):65. [Internet; dostupné online].
4. Benáková N; Pracovní skupina pro chronickou urtikárii. Doporučení ČDS a ČSAKI pro léčbu chronické spontánní urtikarie. Čes-slov Derm. 2022; 97(3):84-99.
5. Metz M, et al. Remibrutinib in chronic spontaneous urticaria. N Engl J Med. 2025 Mar 6;392(10):984994.
6. Busse PJ, Christiansen SC, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):132150.e3.
7. Settiple RA, Bukstein D, Riedl M. Shared decision making in HAE management. Allergy Asthma Proc. 2020;41:S55S60.
8. Sobotková M, Králíčková P, et al. Hereditární angioedém. Praha: Current Media s.r.o.; 2021.
9. Reshef A, Butgereit T, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE)... J Allergy Clin Immunol. 2024;154(2):398-411.
10. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. Allergy. 2022;77:19611990. doi:10.1111/all.15214
11. Malbran A, Riedl M, et al. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with openlabel icatibant in the FAST1 trial. Clin Exp Immunol. 2014;177:544553.
12. Banerji A, Bernstein JA, et al. Longterm prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP Study. Allergy. 2022 Mar;77(3):979990.
13. Wat M, et al. Network metaanalysis for indirect comparison of lanadelumab and beralstat... J Comp Eff Res. 2023 Jun;12(6):e220188. doi:10.57264/ceer20220188
14. Farkas H, et al. Differentiating histaminergic and nonhistaminergic angioedema with or without urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2022 Dec;150(6):14051409. doi:10.1016/j.jaci.2022. 10. 016.