

Dominujúcim klinickým príznakom ochorenia je rekurentný angioedém, ktorý postihuje kožu a podkožie, sliznice a podslizničné tkanivo. Najčastejšie býva postihnutá oblasť hlavy, tváre a krku, končatín a genitálií. Slizničné angioedémy postihujú sliznice tráviaceho traktu, kde opuch vedie k brušnej bolesti, vracaniu, hnačke a nezriedka k obrazu náhlej brušnej príhody s nálezom voľnej tekutiny v dutine brušnej či malej panve. Opuch v oblasti dýchacích ciest môže spôsobiť dysfóniu, stridor, sťažené dýchanie až asfyxiu. V minulosti bola mortalita na laryngeálny edém okolo 30 % (3, 4).

Ataky angioedému sú neprediktabilné, a to tak z hľadiska času vzniku, lokality, či závažnosti. Zvýšená frekvencia atakov sa môže objaviť v súvislosti s infekciou, fyzickou alebo psychickou záťažou a hormonálnymi zmenami (typicky po nástupe puberty, počas gravidity, ale aj pri liečbe hormonálnymi prípravkami). Atak angioedému väčšinou trvá 24 – 72 hodín. Pred vznikom ataku sa môžu objaviť niektoré prodromálne príznaky ako je erythema marginatum, nervozita, zmeny nálad.

Diagnostika a liečba

Pri klinickom podozrení na HAE je diagnóza potvrdená laboratorným vyšetrením koncentrácie a funkčnej aktivity C1 inhibítora. Ako dobre dostupnú skriningovú metódu možno využiť stanovenie koncentrácie C4 zložky komplementu, ktorá je u väčšiny pacientov s HAE znížená. Diagnostiku možno doplniť genetickou analýzou variantov génu SERPING1. Genetická analýza je kľúčová pri stanovení diagnózy HAE s normálnym C1 inhibítom, avšak pri HAE spojenom s deficitom C1-INH nie je podmienkou stanovenia diagnózy (2).

Liečebná stratégia sa zameriava na zvládnutie akútnych atakov, na krátkodobú profylaxiu pred rizikovými situáciami a na dlhodobú profylaxiu u vysoko symptomatických pacientov. Liečebné možnosti sa v ostatných rokoch výrazne rozšírili, čím sa ochorenie stáva dobre zvládnuteľným a pacienti môžu viesť plnohodnotný život.

Na liečbu akútnych atakov HAE máme na Slovensku k dispozícii 3 liečebné modalities – ikatibant (antagonista bradykinínových B2 receptorov), ktorý sa podáva subkutánne (použiteľný od 2 rokov života s korekciou dávky u detí podľa telesnej hmotnosti), C1 inhibítor vyrobený z plazmy darcov a rekombinantný C1 inhibítor. Oba C1 inhibítory sa

podávajú formou intravenózneho injekcie. Prehľad liečebných možností je v Tab. 1.

Profylaktická liečba akútnych atakov je rezervovaná pre pacientov, ktorí majú frekventné ataky, závažne prebiehajúce ataky alebo ataky, ktoré ich výrazne limitujú. Cieľom dlhodobej profylaxie je zabezpečiť pacientovi život bez akútnych atakov. Ako prvotínová liečba sú odporúčané podkožný C1 inhibítor vyrobený z plazmy darcov, lanadelumab (plne humánna monoklonálna protilátka proti plazmatickému kalikreínu) a berotralstat (nízkomolekulový perorálny inhibítor plazmatického kalikreínu). Druhotinová liečbu predstavujú atenuované androgény (2).

Okrem dlhodobej profylaxie využívame aj krátkodobé režimy, ktoré chránia pacienta počas zákrokov alebo výkonov, ktoré sa spájajú so zvýšeným rizikom vzniku akútneho ataku. Ide o všetky výkony, pri ktorých dochádza k manipulácii na slizniciach dýchacieho alebo tráviaceho traktu, stomatologické ošetrenie a operačné výkony. Liekom prvej voľby je C1 inhibítor vyrobený z plazmy darcov. Dobré skúsenosti máme aj s použitím rekombinantného C1 inhibítora (5).

Špecifiká ochorenia u žien vo fertilnom veku

Estrogény potencujú aktiváciu komplexu prekalikreín – kininogén s vysokou molekulovou hmotnosťou (high molecular weight kininogen, HMWK) a stimulujú endotelové bunky, z ktorých lokálne uvoľňujú heat shock proteín 90. To vedie k produkcii kalikreínu, ktorý potom z HMWK uvoľňuje bradykinín. Ten je potentným vazodilatátorom (6).

Obdobie nástupu puberty a menštruačného cyklu môže byť spúšťačom akútnych atakov hereditárneho angioedému, ktorý sa dovtedy nemanifestoval. Ak ide o pacientku, u ktorej vznikla mutácia de novo (teda má negatívnu rodinnú anamnézu ochorenia) a na diagnózu sa nemyslí, často bývajú brušné ataky HAE považované za bolesti spre-vádzajúce menštruáciu alebo za dysmenoreu (7).

Liečebné možnosti sú u žien vo fertilnom veku rovnaké ako u iných pacientov, s tou výnimkou, že v rámci dlhodobej profylaxie nepoužívame atenuované androgény. Ak nie je k dispozícii iná možnosť liečby, žena užívajúca atenuované androgény má mať zabezpečenú účinnú antikoncepciu. Vzhľadom na negatívny vplyv estrogénov na vznik, priebeh a závažnosť atakov, sa treba vyvarovať použitia antikoncepcie

Tab. 1. Možnosti liečby hereditárneho angioedému na Slovensku

typ liečby	rescue		STP		LTP		tehotenstvo, dojčenie
	< 18 rokov	> 18 rokov	< 18 rokov	> 18 rokov	< 18 rokov	> 18 rokov	
ikatibant	od 2 r.*	áno	nie	nie	nie	nie	nie***
pd-C1 INH (i. v.)	áno	áno	áno	áno	nie	nie	áno
pd-C1 INH (s. c.)	nie	nie	nie	nie	od 12 r.	áno	áno
rh-C1 INH (konestat alfa)	od 2 r.	áno	nie	nie	nie	nie	nie***
lanadelumab	nie	nie	nie	nie	od 12 r.	áno	nie [‡]
berotralstat	nie	nie	nie	nie	od 12 r.	áno	nie [‡]
kyselina tranexámová	nie	nie	nie	nie	áno**	áno**	áno
atenuované androgény	nie	nie	nie	áno	nie	áno**	nie

STP – krátkodobá profylaxia (short term prophylaxis); LTP – dlhodobá profylaxia (long term prophylaxis); pd-C1 INH – C1 inhibítor vyrobený z plazmy; rh-C1 INH – rekombinantný humánny C1 inhibítor; i. v. – intravenózne podanie; s. c. – podkožné podanie; * – dávkuje sa podľa hmotnosti; ** – za špecifických okolností (napr. u detí), ako druhá línia liečby; *** – možno použiť, ak benefit preváži riziko; [‡] – možno použiť počas dojčenia