

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 tkáň. 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, následně příznaky pak korelují s dynamikou jejich koncentrace. Často je jasná kauzalita s alergenem (léky, bodnutí hmyzem, potraviny, profesní alergeny 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, SCF receptor). 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.