

s adrenalinem. **Angioedémy s refrakterní urtikárií a angioedémy** jsou terapeutickým problémem, je zkoušena řada přístupů s imunosupresivy, intravenózními imunoglobuliny, 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 rinosinuitidy s nosní polypózou, chronické obstrukční choroby plicní s eozinofilií, eozinofilní ezofagitidy. Dalším lékem, který očekáváme, je **remibrutinib** (5). Remibrutinib je selektivní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy (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, sakubitil, 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 aktivace 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).