

Hereditární angioedém a diferenciální diagnostika angioedémů

MUDr. Irena Krčmová, CSc.

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

Angioedém je otok zahrnující podkožní a/nebo submukózní vrstvy tkáně, které postihují obličej, rty, krk a končetiny, dutinu ústní, hrtan a/nebo střevní sliznici. Diferenciální diagnostika angioedémů je mezioborová. 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 může zahrnovat 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. Hereditární angioedém (HAE) je vzácné, geneticky podmíněné onemocnění s autozomálně dominantním přenosem a variabilním spektrem bradykininových angioedémů. V širším kontextu se jedná o imunodeficitní onemocnění, klasifikované na HAE s deficiencí C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) a HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH), s mutacemi jiného (mnohdy ještě neznámého) typu. Vznik center pro diagnostiku a péči o pacienty s HAE a získanými bradykininovými angioedémy (AAE) významně zlepšil životní osudy těchto pacientů. Do center jsou konzilárně odesíláni i pacienti s atypickými angioedémy (s převahou bradykininové etiologie).

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

Hereditary angioedema and its differential diagnosis

Angioedema is swelling involving the subcutaneous and/or submucosal layers of tissue that affects the face, lips, neck and extremities, oral cavity, larynx, and/or intestinal mucosa. The differential diagnosis of angioedema is interdisciplinary. 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 has 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

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: **Med. Praxi. 2025;22(3):181-186**

<https://doi.org/10.36290/med.2025.048>

Článek přijat redakcí: 24. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 28. 5. 2025

MUDr. Irena Krčmová, CSc.

irena.krcmova@fnhk.cz

test for tryptase to differentiate histamine angioedema in conjunction with anaphylaxis and the C4 component of complement as a screening for bradykinin angioedema. Hereditary angioedema (HAE) is a rare, genetically determined disease with autosomal dominant transmission and a variable spectrum of bradykinin angioedema. In a broader context, it is an immunodeficiency disease, classified into HAE with C1 inhibitor deficiency (HAE-C1-INH) and HAE with normal levels and function of C1 inhibitor (HAE nC1-INH), with mutations of another (often still unknown) type. The establishment of centers for the diagnosis and care of patients with HAE and acquired bradykinin angioedema (AAE) has significantly improved the lives of these patients. Patients with atypical angioedema (with a predominance of bradykinin etiology) are also referred to the centers.

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

Angioedém je otok zahrnující podkožní a/nebo submukózní vrstvy tkáně, které postihují 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 břišní. Diferenciální diagnostika angioedémů není vždy jednoduchá a péče o tyto pacienta je mezioborová.

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).

Histaminem zprostředkovaný angioedém je nejčastější 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. S převahou (dle vstupu alergenu) se rozvíjí časně. Velmi 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.

Angioedém zprostředkovaný bradykininem je diagnosticky a terapeuticky svízelnější – může se jednat o formy hereditárního angioedému, získaného deficitu C1 inhibitoru a angioedémy spojené s inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu či dalších léků. C1 inhibitor 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**.

Snížení aktivity C1-INH o více než 50 % se již projevuje klinicky. Bradykinin vazbou na

receptory působí na junkční oblast endotelu, dochází k rozvolnění mezibuněčných prostor, výstupu tekutin a vzniku charakteristického angioedému. Je důležité vědět, že bradykinin je metabolizován a inaktivován angiotensin konvertujícím enzymem (dále ACE) (9). Při deficitu či dysfunkci C1 inhibitoru dochází ke spontánní aktivaci C1 složky komplementu za současného spotřebování C2 a C4 složek komplementu. Výsledkem je produkce anafylaktických, chemotaktických a vazoaktivních mediátorů. Souběžně C1 inhibitor významně inhibuje tkáňový aktivátor plasminogenu a plasmin ve fibrinolytickém systému (3).

Klinicky při srovnávání bradykininem zprostředkovaného angioedému s histaminem 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 kom-

plementu jako screening pro bradykininový angioedém (4, 5).

Kromě vrozené příčiny v rámci hereditárního angioedému může deficit C1-INH vzniknout v průběhu života v důsledku jiných patologických stavů jako je systémový lupus erythematodes, autoimunitní hemolytická anémie, monoklonální gamapatie, lymfoproliferativní onemocnění – jedná 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

Tab. 1. Klasifikace angioedémů dle doporučení DANCE (6)

Endotypy a subtypy angioedémů	Patogenetický mechanismus	
AE-MC žírné buňky	angioedém s degranulací žírných buněk (dříve histaminerní)	endotypy
AE-BK bradykinin	vrozený deficit C1INH	
	získaný deficit C1INH genové mutace spojené s cestou kalikrein-kininin	
AE-VE cévní endotel	dysfunkce cévního endotelu („nové mutace“ – HAE s poruchou regulace cévní permeability, systemic capillary leak syndrom)	subtypy
AE-DI léky indukovaný	nežádoucí reakce na léky (ACEi, NSAID, inhibitory tkáňového aktivátoru plasminogenu, inhibitory neprilysinu)	
AE-UNK	neznámý mechanismus sledovat v centrech, off label terapie	

(5, 8). 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 leukotrienů. Reakce však někdy může být i IgE mediovaná. Stav bývá provázen kopřivkou, erytémem a otokem obličeje, stavy mohou být až dramatické s užitím adrenalinu. Antihistaminika, systémové kortikosteroidy bývají s terapeutickým efektem (2).

Angioedémy jsou v současnosti klasifikovány dle doporučení DANCE (Definition, Acronyms, Nomenclature, Classification of AE, 2024), klasifikace je uvedena v tabulce 1.

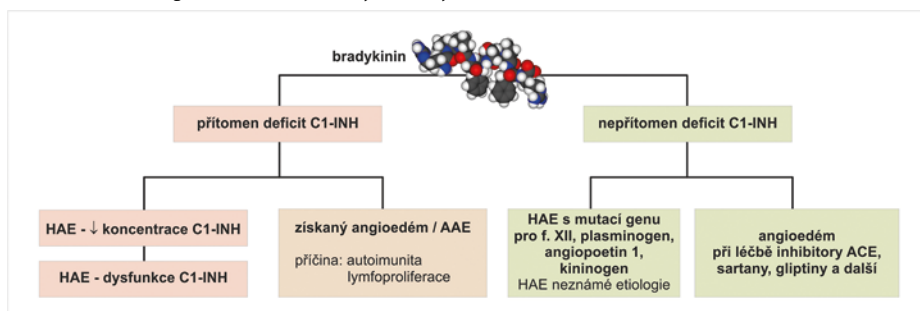
Hereditární angioedém

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 jak 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 % (4, 12). 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 (7).

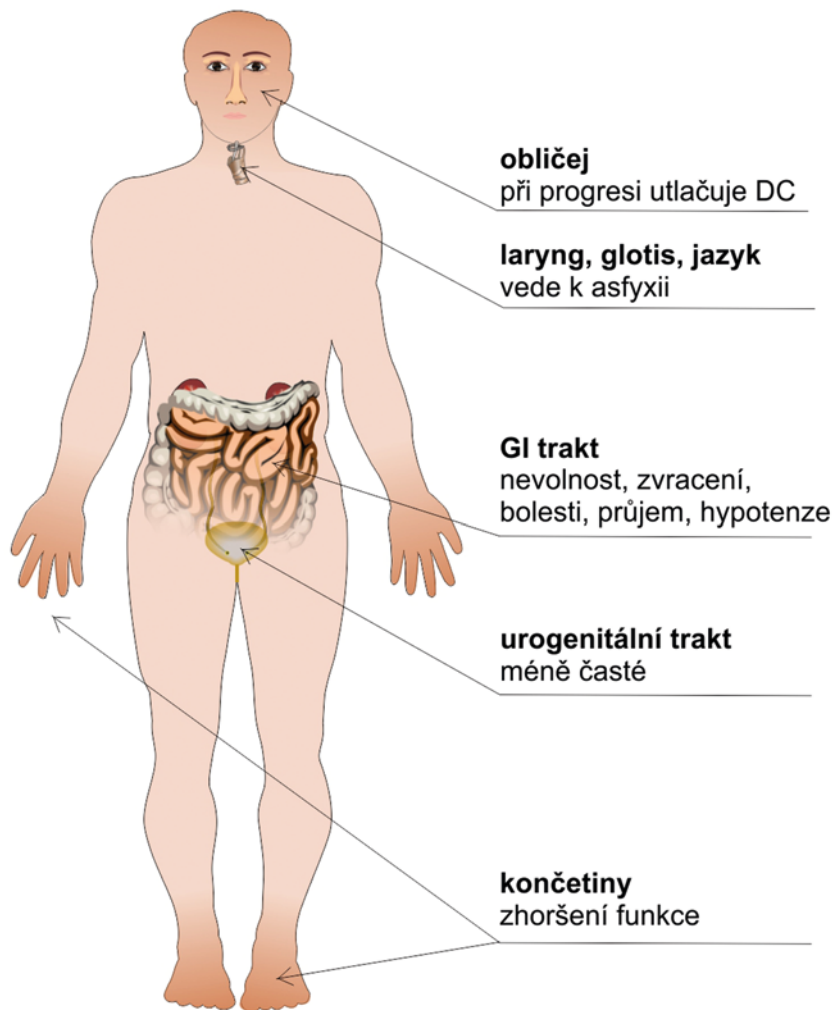
Prevalence hereditárních angioedémů (HAE-C1-INH) je udávána v rozmezí 1 : 40 000 – 1 : 50 000 v populaci, lze tedy předpokládat v ČR cca 260 pacientů. Asi u 50 % nemocných se HAE manifestuje již v první dekádě života, bez závislosti na rase či pohlaví. Prevalence HAE non C1-INH je vzácnější v rozmezí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

Dělení angioedémů indukovaných bradykinem je uvedeno v obrázku 1, včetně diferenciální diagnostiky možností (1).

Obr. 1. Dělení angioedémů indukovaných bradykininem



Obr. 2. Lokality a četnost otoků



30 % neléčených pacientů má ataku > 1 měsíčně
40 % má ataku 6–11× ročně
30 % má ataku zřídka či je asymptomatických

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 nauzeou 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, je nepřítomnost kopřivky,
- první příznaky bývají v dětství/dospívání,
- z hlediska terapie jsou bez efektu antihistaminika, kortikoidy, epinefrin.

Lokality a četnost otoků jsou uvedeny na obrázku 2.

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 positivity je nutné opakovat, obvykle v rozmezí 1–3 měsíců. Hodnoty hladiny C4 a funkce C1-INH nekorelují se závažností klinických příznaků.

Skríninovým vyšetřením zůstává stanovení hladiny C4 složky komplementu, která je významně snížená 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).

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 odhalení 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 AAE s deficitem C1-INH, kdy je hladina významně redukována a odlišuje AAE od HAE (8).

Laboratorní diferenciální diagnostika bradykininem indukovaných angioedémů (Obr. 3).

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 (12).

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

Terapie akutního stavu

Všechny ataky HAE jsou určeny k léčbě, bez ohledu na lokalitu a tíži, neboť nikdy nejsme schopni odhadnout další progresi. Akutní léčba musí být podána včas ke snížení morbidit a předcházení mortality. Pacienti by měli mít vždy při sobě medikaci pro terapii nejméně 2 atak (5, 9).

V situacích, kdy není k dispozici účinná léčba, by měla být poskytována podpůrná péče (tj. intravenózní tekutiny, antiemetika, léky proti bolesti, event. intubace). V léčbě atak se historicky používala (a v některých zemích stále používá) čerstvá zmrazená plazma.

V současné době je preferovaný k subkutánnímu podání inhibitoru receptoru pro bradykinin B2 (ikabatant 30 mg). Pro intravenózní aplikaci v současnosti jsou k léčbě akutní ataky určeny plazmatické koncentráty C1-INH (pd-C1-INH, Berinert, dávka 20 IU/kg těl. hm.) Pokud u dětí nedochází k adekvátní odpovědi, lze podat další dávku po uplynutí 60 minut, u dospívajících a dospělých po uplynutí 120 minut.

Při včasné léčbě je důležitá autoaplikace léku, včetně intravenózního podání u C1-INH, aby rychle zabránilo progresi otoku. Obvykle je čas do nástupu úlevy v průběhu 30 až 120 minut po podání.

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 INH by měl být podán méně než 6 hodin před zákrokem, zejména pokud je výkon v dutině ústní a v oblasti horních cest dýchacích (7).

Dlouhodobá profylaxe

Cílem dlouhodobé profylaxe (long-term prophylactic treatment – LTP) je dosažení kompletní kontroly nad nemocí a normalizace kvality života. Dlouhodobá profylaxe atak HAE je indikována u všech symptomatických pacientů s ohledem na projevy onemocnění, četnost atak, kvalitu života pacienta. Pacienti by měli být průběžně vyhodnocováni

Obr. 3. Laboratorní nálezy pro diagnostiku bradykininových angioedémů

komplement	HAE s deficitem C1-INH HAE-C1-INH		HAE bez deficitu C1-INH HAE n-C1-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	↓

pro dlouhodobou profylaxi při každé jejich návštěvě v centru s ohledem na preferenci pacienta, nejméně však 1× ročně (10, 11).

První volbu terapie představují koncentráty plazmatického humánního C1-inhibitoru (pdC1-INH – subkutánní Berinert), subkutánní monoklonální protilátka proti kalikreinu-lanadelumab (Takhzyro) a perorální inhibitor kalikreinu berotralstat (Orladeyo).

Je k diskuzi, jak **léčebně přistupovat HAE nC1-INH**, u kterého je předpokládána jiná etiopatogeneze. V současnosti nemáme k dispozici léčbu, která by byla podpořena klinickými studiemi. V léčbě akutních atak byly s příznivým efektem použity koncentráty humánního C1-inhibitoru a ikatibant. K dlouhodobé profylaxi byl s účinností užit lanadelumab a plazmatický C1-inhibitor, gestagenní antikoncepce.

Péče o HAE/AE pacienty v rámci České republiky

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). Centra jsou dnes vnímána jako „centra pro diagnostiku a péči o pacienty s HAE/AE“. Do center jsou konzilárně odesíláni i pacienti s atypickými angioedémy (s převahou bradykininové etiologie).

Často jsou v léčbě nemocní z jedné rodiny a péče je vícegenerační. Dovolujeme si uvést případ tří generací, na kterém je názorně uveden pokrok v léčbě a diagnostice tohoto dědičného onemocnění.

Pacientka, nyní ve věku 55 let (nar. 1970), trpěla od 8 let věku občasnými kolikovitými bolestmi břicha, pro které byla často akutně vyšetřována pediatrem či hospitalizována k expektaci bez potvrzeného patologického nálezu. Frekvence břišních bolestí, občas provázené průjmovou stolicí, byla cca 1× za dva měsíce. V období dospívání byly stavy označeny jako premenstruální bolesti a dále zásadně lékařsky neřešeny. V 19 letech pacientka porodila zdravou dceru. Kolikovitě bolesti břicha trvající 2–3 dny provázenou nauzeou se projevovaly nadále. Ve 23 letech, po porodu druhé dcery, začal u nemocné další klinický projev – nesvědivé, bolestivé kožní angioedémy zejména končetinové, odeznívající v průběhu 2–4 dnů. Kožní angioedémy vedly

k vyšetření u dermatologa, léčba antihistaminiky a systémovými kortikosteroidy byla neúčinná. Klinické projevy byly nadále v obdobné frekvenci a značně omezovaly pacientku v denních činnostech a péči o dcery. Ve 25 a 27 letech byla pacientka podrobena probatorní laparotomii pro náhlou příhodu břišní, při první břišní operaci byla provedena apendektomie. Péče o klinické příznaky byla rozdělena do dvou odborností – dermatolog se snažil řešit kožní angioedémy, gastroenterolog vyslovil podezření na nespecifický střevní zánět. Pacientka postupně, i přes značné zdravotní obtíže, ztrácela důvěru v lékařskou péči.

Ve 37 letech nemocná začala mít mladší dcera pacientky ve věku 14 let (nar. 1993) obdobné obtíže jako její matka – kolikovitě bolesti břicha, zvracení. Frekvence projevů byla až 4× měsíčně a dívka byla taktéž podrobena pro akutní příhodu břišní apendektomii pro suspektní apendicitidu. Břišní symptomy však trvaly nadále a v 16 letech vyslovil dětský lékař podezření na hereditární angioedém a doporučil pacientku k imunologickému vyšetření. Byla určena diagnóza hereditárního angioedému – byla zjištěna snížená složka C4 komplementu, snížen funkční test C1 inhibitoru, nálezy byly potvrzeny genetickým vyšetřením (mutace genu pro C1 inhibitor v heterozygotním stavu). Souběžně s dcerou byla vyšetřena imunologicky a geneticky i matka s potvrzením diagnózy hereditárního angioedému.

Matka a dcera byly vybaveny koncentráty C1 inhibitoru pro akutní ataky a obě byly po dobu půlroku léčeny antifibrolitiky (Exacyl tabl.). Tato terapie je v současné době opuštěna. U obou pacientek se léčba projevila jako neúčinná a byly řešeny léčebně pouze akutní ataky koncentráty C1 inhibitoru (Berinert i. v.). S novou registrací inhibitoru B2 receptorů pro bradykinin, u kterého je možná i v případě angioedému autoaplikace, se včasná léčba atak zlepšila a matce tento přístup vyhovoval (medikace od r. 2012).

Stav dívky se však jak v četnosti, tak v tíži angioedémů zhoršoval, současně se začaly angioedémy objevovat v oblasti laryngu s opakovanými návštěvami LP až s krátkodobými hospitalizacemi. Jednalo se o těžkou formu HAE-C1 INH, četnost atak byla až s frekvencí více než 18 atak/rok. Měli jsme snahu o dlouhodobou profylaxi, ale atenuované androgeny u mladé ženy jsme

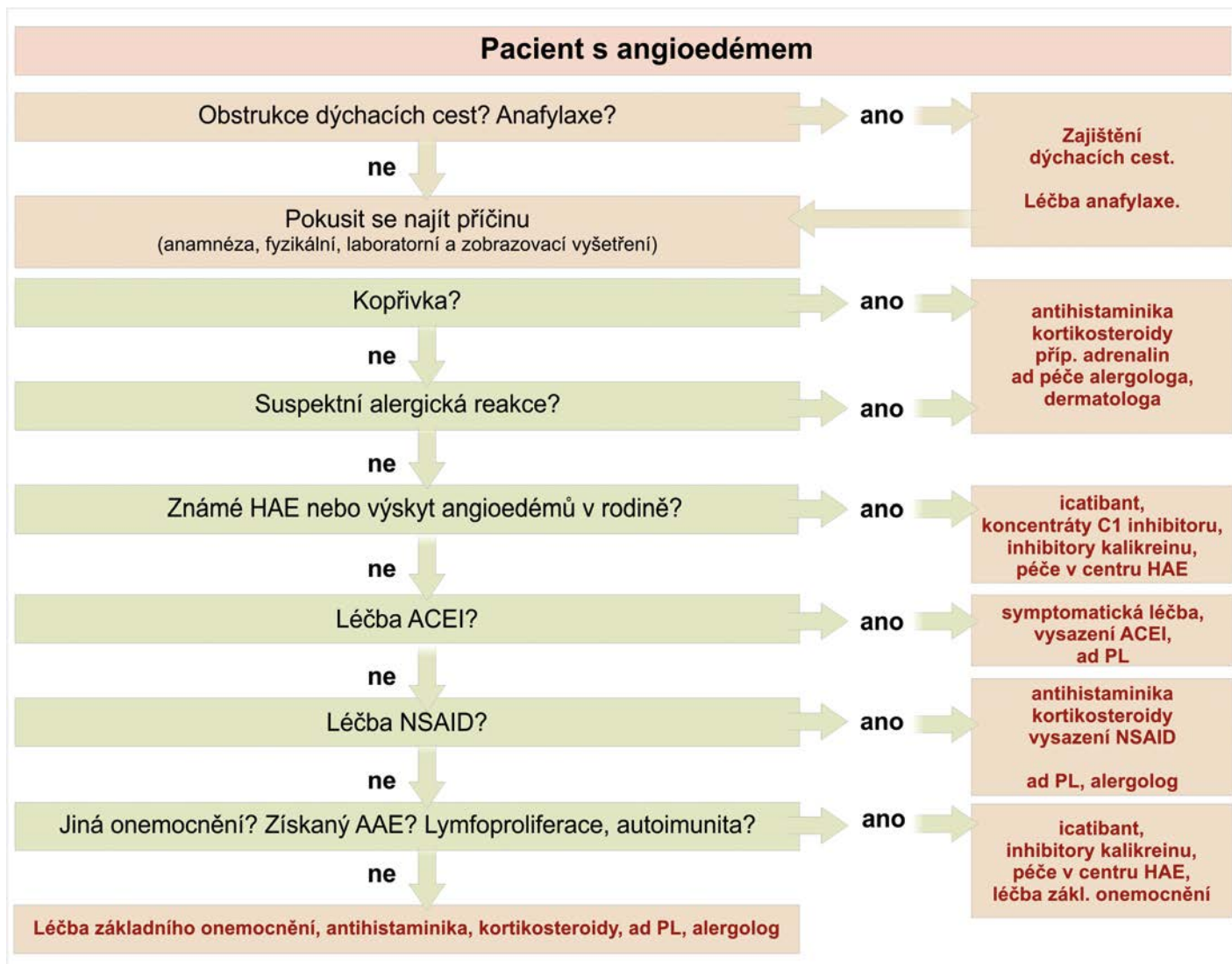
podávali jen 3 měsíce a zejména neviděli tuto léčbu jako vhodnou. Tato léčba je v současnosti vnímána jako historická. Ve 23 letech nemocná porodila zdravou dceru (r. 2016).

U mladé ženy, při první možnosti registrace lanadelumabu (s. c. inhibitor kalikreinu) v EU, jsme zažádali plátce péče o povolení k léčbě cestou mimořádné úhrady. Pacientce byl lék schválen a ve věku 27 let (r. 2020) jsme započali s injekční subkutánní dlouhodobou profylaxi lanadelumabem (Takhzyro, Takeda). Léčba je podávána ve 2týdenních intervalech, pokud je pacient bez atak, lze intervaly prodlužovat – v současnosti má nemocná interval 20–22 dnů mezi autoaplikacemi.

U dcery mladé pacientky jsme velmi včasné, v 10 měsících života, provedli genetické vyšetření, byla bohužel taktéž potvrzena mutace genu pro C1 INH v heterozygotním stavu, současně v laboratorních nálezech byl zjištěn snížený C1-INH funkční test. Do 1,5 roku bylo děvče asymptomatické, avšak již v 18 měsících života se začaly objevovat končetinové otoky, které vzhledem k věku bylo možné řešit pouze i. v. aplikací koncentrátem C1-INH (Berinert 20 IU/kg váhy i. v.). Byla navázána spolupráce s pediatrem, vývoj choroby byl však nepříznivý a malá pacientka byla až 4× ročně hospitalizována pro břišní ataky angioedémů k aplikaci i. v. léčby, rehydrataci a k expektaci. Léčebnou situaci komplikoval i ten fakt, že pacientka trpěla současně potravinnou alergií (která mohla být spouštěčem břišních symptomů – alergická vazba na proanafylaktické tzv. zásobní proteiny). Tyto stavy však byly při dietních opatřeních zřídka a byly provázeny kožními příznaky. Od 6 let věku začala mít malá pacientka úzkostné stavy v důsledku bolestivých břišních atak a podpůrně byla v péči psychologa. V 7 letech pacientky byl registrován lanadelumab v EU pro dětský věk, zprvu od 12 let a následně posunuta věková hranice už od 2 let věku. Včasně byl zažádán plátce péče o úhradu léčby a jako první dětské pacientce v České republice začal být lék aplikován (r. 2023). Léku byl přiznán tzv. „orphan market exclusivity“. Pacientce je nyní 9 let a po dobu aplikace dlouhodobé profylaxe lanadelumabem je zcela bez příznaků angioedémů.

Na třech generacích v rámci jedné rodiny je názorně dokladován vývoj diagnostiky

Obr. 4. Diagnostický postup při péči o pacienty s angioedémy



a současné možnosti péče o nemocné s HAE. Příběh začal pacientkou (nar. 1970) s příznaky od 8 let věku s určením správné diagnózy HAE po 32 letech obtíží. Kazuistika pokračuje dcerou (nar. 1993) s příznaky od 14 let a potvrzením diagnózy HAE po 2 letech projevů a následuje vnučkou (nar. 2016), u které jsme stanovili geneticky a laboratorně HAE ještě

před vznikem příznaků angioedémů se včasným nastavením léčebného programu.

Individualizované vedení péče o pacienty s HAE je celoživotní a zahrnuje často mezigenerační péči o celé rodiny. V posledních letech je nárůst terapeutických možností pro dlouhodobou profylaxi HAE. Plazmatické koncentráty C1 INH, inhibitory kalikreinu a monoklonální

protiřátky nahrazují historicky užívané androgeny a antifibrinolytika. Zlepšila se včasná diagnostika a péče o pacienty s HAE. Díky medializaci choroby se navýšilo povědomí o charakteru bradykininových angioedémů a jejich diferenciální diagnostiky v dalších oborech.

Na závěr uvádíme diagnostický postup při péči o pacienty s angioedémy (Obr. 4).

LITERATURA

1. Krčmová I. Hereditární angioedém – klasifikace a diferenciální diagnostika. *Čes-slov Derm.* 2024;99(3):115-124.
 2. Sobotková M. Angioedémy – a jak na ně. *Alergie.* 2025;148:44-51.
 3. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2020;382:1136-1148.
 4. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):132-150.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32898710.
 5. Sobotková M, Králíčková P, et al. Hereditární angioedém. Praha: Current media s. r. o. 2021.

6. Reshef A, Buttgerit T, Betschel SD, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Aug;154(2):398-411.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2024.03.024. Epub 2024 Apr 25. PMID: 38670233.
 7. 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;77:1961-1990. https://doi.org/10.1111/all.15214.
 8. Settignano RA, Bukstein D, Riedl M. Shared decision making in HAE management. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41:S55-S60.
 9. Malbrán A, Riedl M, Ritchie B, et al. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant

in the FAST-1 trial. *Clin Exp Immunol.* 2014 Aug;177(2):544-53. doi: 10.1111/cei.12358. PMID: 24749847; PMCID: PMC4226605.
 10. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al; HELP OLE Investigators. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy.* 2022 Mar;77(3):979-990. doi: 10.1111/all.15011. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34287942; PMCID: PMC9292251.
 11. Watt M, Malmenäs M, Romanus D, et al. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. *J Comp Eff Res.* 2023 Jun;12(6):e220188. doi: 10.57264/ceer-2022-0188. Epub 2023 May 23. PMID: 37218553; PMCID: PMC10402909.