

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