

Nová klasifikácia, diagnóza a manažment angioedému. Odporúčania Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory (2013)

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof., doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.,
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC, FRCP (London)

Prvé angiologické pracovisko (PAP), II. interná klinika LF UK a UNB, Angiologická sekcia Slovenskej lekárskej komory (AS SLK), Bratislava

Angioedém sa definuje ako vaskulárna reakcia kože alebo subkutánnych/submukózných tkanív s lokalizovanou vazodilatáciou a zvýšenou permeabilitou krvných ciev s následným opuchom. Je indukovaný bradykinínom alebo mediátormi mastocytov, vrátane histamínu. Bradykinínový angioedém je hereditárny alebo akvirovaný a spôsobený je buď deficitom/defektom inhibítora C1 komplementového systému (C1-INH) alebo bez jeho deficitu. Rozlišujú sa tri formy hereditárneho angioedému: HAE-1 (deficit C1-INH) s nízkou hladinou a zníženou funkciou C1-INH; HAE-2 (dysfunkcia C1-INH) s normálnou alebo zvýšenou hladinou, ale zníženou funkciou C1-INH; HAE-3 s normálnou hladinou i funkciou C1-INH. Akvirovaný angioedém má viac foriem: spôsobený deficitom C1-INH zo získaných príčin; bradykinínový angioedém indukovaný ACE inhibítormi; mediátormi mastocytov indukovaný anafylaktický angioedém a urtikáriový angioedém. V ostatných rokoch došlo k viacerým zmenám v pohľade na anafylaxiu, zmenám v spektre spúšťacích faktorov a v diagnostickom a terapeutickom algoritme. Za anafylaxiu sa považuje akákoľvek ťažká náhla hypersenzitívna reakcia, ktorá potenciálne môže viesť k úmrtiu. Neodporúča sa používať pojem anafylaktoidná reakcia. Liekom prvej voľby je adrenalin podaný intramuskulárne. Každý pacient ohrozený angioedémom by mal mať písomne vypracovaný individuálny záchranný plán a poznať spôsob podania liekov prvej pomoci.

Kľúčové slová: angioedém, Odporúčania AS SLK, CEAP (klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická) diagnóza, prevencia, liečba.

New classification, diagnosis and management of angioedema. Guidelines of the Angiology Section of Slovak Medical Chamber (2013)

Angioedema is defined as a vascular reaction of the deep dermis or subcutaneous/submucosal tissues with localized vasodilatation and increased permeability of blood vessels resulting in tissue swelling. Angioedema can be mediated by bradykinin or mast cell mediators including histamine. Bradykinin-mediated angioedema can occur either on a hereditary (HAE) or acquired (AAE) basis, due to a deficiency/defect of C1 inhibitor (C1-INH) or not. Three forms of HAE have been defined: HAE due to C1-INH deficiency (type 1 HAE, HAE-1), characterized by low antigenic and functional C1-INH levels; HAE due to C1-INH dysfunction (type 2 HAE, HAE-2), characterized by normal (or elevated) antigenic but low functional C1-INH levels; and HAE with normal C1-INH antigenic and functional levels (HAE-3). Acquired C1-INH deficiency refers to patients with angioedema due to C1-INH deficiency on an acquired basis. There are a variety of acquired types of angioedema not due to C1-INH deficiency, and these may be bradykinin mediated (eg, angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema) or mast cell mediator histamine mediated (eg, anaphylactic angioedema and urticarial angioedema). In recent years there have been several changes on how we look at the anaphylaxis. The spectrum of trigger factors and diagnostic and therapeutic algorithms has changed significantly. The anaphylaxis is regarded as any sudden severe hypersensitive reaction, which potentially can lead to death. Term anaphylactoid reaction is no more recommended to be used. Drug of first choice is adrenaline/epinephrine administered intramuscularly. Each patient at risk of angioedema should have a written individual rescue plan and knowledge how to use the first aid medicines.

Key words: angioedema, AS SMC' guidelines, CEAP (clinical-etiology-anatomy-patophysiology) diagnosis, prevention, therapy.

Anestéziol. intenzívna med., 2013; 2(2): 71–76

Úvod

Angioedém – AE; Quinckeho edém (ne správne tiež **angioneurotický edém**) je akútny (často tranzitórny a recidivujúci) vaskulárny opuch kože, podkožného tkaniva a/alebo slizníc, submukózneho tkaniva v oblasti hlavy a krku, ale aj v iných častiach organizmu (vrátane respiračného a gastrointestinálneho systému), ktorý indukujú **vazoaktívne mediátory**, spôsobujúce vazodilatáciu a zvýšenú cievnu permeabilitu (1). Vyskytuje sa počas života až u 15 % populácie (1 – 7). Patrí

medzi urgentné/emergentné klinické stavy, ktoré môžu ohroziť život bezprostredne najmä akútnou respiračnou insuficienciou a šokom (1 – 25). Časť pacientov neprežije tieto komplikácie, napriek rýchlej a správnej diagnóze a aj primeranej liečbe (1 – 7, 22, 25). Angioedém nie je jednotnou zologickou jednotkou, ale sú to poruchy/choroby s rozdielnymi klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologickými prejavmi a mechanizmami, ktoré je potrebné poznať pre efektívnu racionálnu kauzálnu terapiu (4, 21, 22) (tabuľka 1).

Klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) klasifikácia angioedému podľa Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory (AS SLK, 2013)

Klinická klasifikácia (C):

Klinicky sa vyskytuje buď samostatne (**izolovaný angioedém – CiAE**), alebo ako **kombinovaný AE s urtikáriou (žihľavkou) – CuAE**, alebo spolu s **anafylaxiou a urtikáriou – CauAE**. Výhodou tohto

Tabuľka 1. Klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) klasifikácia angioedému podľa Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory (AS SLK, 2013)

Klinická klasifikácia (C):

Ci – izolovaný angioedém (AE); **bradykinínový angioedém**

Cau – kombinovaný angioedém s anafylaxiou a urtikáriou; **anafylaktický angioedém**

Caua – anafylaktický alergický angioedém

Caun – anafylaktický nonalergický angioedém

Cu – kombinovaný angioedém s urtikáriou; **urtikáriový angioedém**

Etiologická klasifikácia (E):

EH – hereditárny, vrodený

EP – primárny, idiopatický

ES – sekundárny, akvirovaný

Anatomická klasifikácia (A):

AM – monoorgánový

AP – polyorgánový

Patofyziologická klasifikácia (P):

PBS – bradykinínom indukovaný angioedém so zvýšenej syntézy:

– **PBSD**: AE z deficitu/defektu (dysfunkcie) C1-INH

– **PBSN**: AE s normálnym C1-INH

PBD – bradykinínom indukovaný angioedém z nedostatočnej biodegradácie bradykinínu, indukovaný inhibítorami angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI-AE)

PM-IgE – mediátormi mastocytov (mast cell) indukovaný angioedém sprostredkovaný protilátkami IgE

PM-non-IgE – mediátormi mastocytov (mast cell) indukovaný angioedém sprostredkovaný bez účasti protilátok triedy IgE

klinického rozdelenia je, že poukazuje zároveň aj na etiopatogenézu. Izolovaný AE je indukovaný **bradykinínom – PB**, zatiaľ čo kombinované angioedémy sú indukované mediátormi, ktoré sú uvoľnené z **mastocytov – PM** a cirkulujúcich bazofilov: buď sú sprostredkované protilátkami IgE (IgE angioedémy); alebo sú sprostredkované bez účasti protilátok IgE (non-IgE angioedémy). **Anafylaktický angioedém (CauAE)** je AE s klinickým obrazom anafylaxie. Rozlišuje sa jednak **alergický** a jednak **nealergický** anafylaktický angioedém. **Urtikáriový angioedém (CuAE)** je AE s klinickým obrazom urtikárie (tabuľka 1, tabuľka 2).

Etiologická klasifikácia (E):

EH – hereditárny, vrodený angioedém je autozomálne dominantne dedičná mutácia jedného z dvoch génov pre tvorbu inhibítora C1 komplementového systému (C1-INH), ktorá spôsobuje deficit/defekt C1-INH alebo spôsobuje HAE bez jeho deficitu. C1-INH reguluje nielen aktivitu C1 komplementu, ale pôsobí aj na kalikreín-kinínový, hemokoagulačný a fibrinolytický systém. HAE sa manifestuje v detstve, najčastejšie v 6. – 8. roku života. Rozoznávajú sa tri typy HAE (1, 8, 9, 14, 18, 19):

Typ 1 HAE (HAE-1) je deficit C1-INH so zníženou hladinou C1-INH, zníženou funkciou C1-INH a so znížením C4.

Tabuľka 2. Klasifikácia angioedému podľa WAO (2012) (1)

Angioedém						
Bradykinínom indukovaný AE				Mediátormi mastocytov indukovaný AE		
C1-INH deficit/defekt		C1-INH normálny		Sprostredkovaný IgE	Non-IgE AE	Neznámy mediátor Idiopatický AE
Hereditárny	Akvirovaný	Hereditárny	Akvirovaný	Angioedém s anafylaxiou a urtikáriou	Angioedém s urtikáriou	--
HAE-1	AAE	HAE-3	ACE-I	--	--	--
HAE-2						
<i>Legenda: AAE – acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency; ACE-I – angiotensin-converting enzyme-induced angioedema; AE – angioedema; HAE-1 – hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency; HAE-2 – hereditary angioedema due to C1 inhibitor defect; HAE-3 – hereditary angioedema with normal C1 inhibitor levels</i>						

Typ 2 HAE (HAE-2) je **dysfunkcia** C1-INH s normálnou (alebo aj zvýšenou) hladinou C1-INH, zníženou funkciou C1-INH a so znížením C4.

Typ 3 HAE (HAE-3) je s **normálnou** hladinou i funkciou C1-INH a s normálnou C4. Ide o mutácie génov pre tvorbu hemokoagulačného faktora XII, ktorý je dysfunkčný. Klinicky je estrogén-dependentný. Vyskytuje sa v gravidite a pri estrogénovej liečbe.

EP – **primárny, idiopatický izolovaný angioedém** s klinickým obrazom podobným ako pri HAE, ale s neznámymi mediátormi a etiopatogenetickými mechanizmami. Pri pomocných vyšetreniach sa nezistujú žiadne zmeny. Reaguje dobre na liečbu používanú pri HAE (1, 20 21, 22).

ES – **sekundárny, akvirovaný angioedém** je nonhereditárny AE ako klinický prejav (signum) alebo komplikácia nejakej konkrétnej získanej základnej poruchy (causa principalis) alebo základnej choroby (morbus principalis). Manifestuje sa kedykoľvek v živote, rodinná a osobná anamnéza je väčšinou negatívna (tabuľka 1, tabuľka 2).

Anatomická klasifikácia (A):

AM – **monoorgánový angioedém**, pri ktorom je postihnutá iba jedna orgánová oblasť človeka.

AP – **polyorgánový angioedém**, pri ktorom sú postihnuté dve a viac orgánových oblastí človeka, výnimočne aj generalizovaný edém (tabuľka 1).

Patofyziologická klasifikácia (P):

PB – **bradykinínom indukovaný angioedém** je klinicky izolovaný angioedém (CiAE). Bradykinín je nanopeptid, ktorý vzniká z kininogénu s vysokou molekulovou hmotnosťou (HMWK) pôsobením kalikreínu pri aktivácii tzv. faktorov kontaktu (hemokoagulačný Hagemanov faktor XII, prekalkikreín, HMWK

a C1-inhibítor). Nadbytok bradykinínu vyvoláva vazodilatáciu a zvýšenú cievnu permeabilitu, prostredníctvom väzby na bradykinínový B₂ receptor. To môže vzniknúť dvomi hlavnými mechanizmami: nadmernou syntézou bradykinínu (PBS) a/alebo nedostatočnou degradáciou bradykinínu (PBD) (tabuľka 1). Podľa ostatných Odporúčaní Svetovej alergiologickej organizácie (World Allergy Organization – WAO) sa rozoznávajú dva druhy (tabuľka 2) (1):

Angioedém z deficitu/defektu (dysfunkcie) C1-INH (PBS), jednak hereditárny (EHAE-1; EHAE-2), jednak sekundárny, akvirovaný (ESAE), pri ktorom je deficit/funkčná dysfunkcia C1-INH spôsobená inými mechanizmami. Pri jednom type ESAE je zvýšená spotreba (konzumpcia) C1-INH a C1q komplementu. Vyskytuje sa u chorých s lymfoproliferatívnymi chorobami (B-lymfóm, plazmocytóm, chronická lymfatická leukémia), pri solídnych zhubných nádorových chorobách (kolorektálny karcinóm, karcinóm žalúdka, prsníka a i.), pri niektorých infekciách (infekčná mononukleóza, *Helicobacter pylori*) a pod. Druhý typ ESAE je autoimunitný s tvorbou protilátok proti C1-INH. Autoantilátky nebránia ani syntéze, ani degradácii C1-INH, ale blokujú jeho aktivitu.

Angioedém s normálnym C1-INH, jednak hereditárny 3. typ HAE a jednak sekundárny, akvirovaný angioedém z nedostatočnej biodegradácie bradykinínu (PBD) indukovaný inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI-AE) (1, 18, 19, 22) (tabuľka 1).

PM – **mediátormi mastocytov indukovaný angioedém** je klinicky kombinovaný edém, ktorý je buď sprostredkovaný IgE protilátkami, alebo je sprostredkovaný bez účasti IgE protilátok. Podľa tohto mechanizmu sú dve podskupiny PMAE:

PMAE-IgE – **mediátormi mastocytov (mast cell) indukovaný angioedém sprostredkovaný protilátkami IgE** (1), je

Tabuľka 3. Hlavné klinické diagnostické kritériá anafylaxie (5, 6)

1. Akútny rozvoj symptómov a znakov na koži alebo na slizniciach (pruritus, erytém, urtikária, opuch pier, jazyka alebo uvuly) a klinické prejavy postihnutia niektorého z nasledovných dvoch systémov:

- respiračný systém (dysfónia, dyspnoe, stridor, bronchospazmus, hypoxia a pod.)
- kardio-vaskulárny systém (artériová hypotenzia, kolaps a pod.)

2. Postihnutie dvoch a viac z nasledovných systémov v priebehu niekoľkých minút alebo hodín po kontakte so spúšťačom, ktorý je rizikový pre daného pacienta:

- koža alebo sliznice (generalizovaná urtikária, pruritus, sčervenanie, opuch a pod.)
- respiračný systém (dysfónia, kašeľ, dyspnoe, bronchospazmus, stridor, hypoxia a pod.)
- kardio-vaskulárny systém (hypotenzia, šok a pod.)
- gastrointestinálny systém (dysfágia, kŕčovité bolesti brucha, vracanie, hnačka a pod.)

3. Artériová hypotenzia po kontakte so známym spúšťačom, na ktorý pacient už v minulosti reagoval alebo na ktorý ma preukázanú hypersenzitivitu.

klinicky kombinovaný angioedém s anafylaxiou a urtikáriou (CauAE) – anafylaktický angioedém.

Za **anafylaxiu** sa dnes považuje akákoľvek akútna, závažná, neočakávaná, nepredvídateľná hypersenzitívna reakcia, ktorá potenciálne môže viesť k úmrtiu (6). Pojem anafylaxia (z gréckeho *ana* – proti, *phylaxis* – ochrana) pochádza z r. 1902 od francúzskych lekárov *Portiera* a *Richeta*, ktorí takto vyjadrili opak od slova profylaxia – ochrana. Anafylaxia sa klinicky zväčša spája s obrazom ťažkej artériovej hypotenzie a šokového stavu (anafylaktického šoku), ktorý sa rozvinie bezprostredne po kontakte s látkou alergénovej povahy. Vyhodnotenia dlhotrvajúcich sledovaní z posledných rokov však ukázali, že iniciálne klinické prejavy u pacientov, ktorí exitovali na anafylaxiu, mali častejšie charakter respiračnej insuficiencie ako cirkulačného šoku. Obzvlášť sa to týkalo prípadov anafylaxie vyvolanej potravínami, ktorá je v populácii najčastejšia (5, 6, 7). Tieto zistenia boli dôvodom k prijatiu širšej definície anafylaxie (tabuľka 3).

Starší pojem „anafylaktoidná reakcia“ sa v súčasnosti už neodporúča používať, nakoľko je mätúci a z hľadiska liečby nemá žiadny význam! Svetová alergiológická organizácia (World Allergy Organization – WAO) navrhuje používať pre reakcie sprostredkované protilátkami triedy IgE, IgG alebo imunokomplexami pojem **alergická anafylaxia** (6). Podľa AS SLK: **alergická anafylaktický angioedém – Caua** (tabuľka 1). Pre anafylaxiu podmienenú neimunitnými mechanizmami (chlad, fyzická námaha, niektoré

Tabuľka 4. Zoznam najvýznamnejších spúšťačích faktorov pre anafylaxiu. Voľne podľa cit. (6)

Alergická anafylaxia

Potraviny

Orechy (arašidy, lieskové orechy, vlašské orechy a ďalšie)
Mlieko a vajce
Strukoviny (sója, hrach)
Ovocie (kivi, jablko, broskyňa, jahoda a pod.)
Koreniny a koreňová zelenina (zeler)
Ryby (treskovité) a mäkkýše
Huby

Lieky

Antibiotiká (betalaktámy – penicilíny, cefalosporíny, karbapenémy, imipeném, monobaktámy)
Myorelaxanciá a anestetiká
Preparáty železa
Dextrany
Imunoterapia (alergénové vakcíny)
Biologická liečba (monoklonové protilátky)

Hmyzí jed

Blanokrídlavce (včela, osa, sršeň)

Latex

Srsť zvierat (kôň, pes, mačka)
Spermatický sekrét
Rtg kontrastné látky

Nealergická anafylaxia

Fyzická aktivita

Chladný vzduch a chladná voda
Niektoré lieky (opioidy)

typy liekov) odporúča WAO pojem **nealergická anafylaxia** (6). Podľa AS SLK: **nonalergický anafylaktický angioedém – Caun** (tabuľka 1).

Mechanizmom vzniku anafylaxie (**anafylaktického angioedému**) pri PMAE-IgE je reakcia IgE protilátok viazaných na povrchu mastocytov a bazofilov s príslušným alergénom. Dochádza k agregácii vysoko afinitného receptora pre IgE a rýchlemu uvoľneniu obsahu cytoplazmatických granúl do cirkulácie. Obsah granúl pozostáva z preformovaných mediátorov, ako sú histamín, tryptáza, karboxypeptidáza, chymáza a proteoglykány. Súčasne sa aktivujú fosfolipáza A2, cyklooxygenázy a lipoxygenázy, ktorých výsledkom sú metabolity kyseliny arachidónovej, ako sú prostaglandíny a leukotriény. Podobne sa aktivuje syntéza celého radu cytokínov a otvára sa endotelová vaskulárna bariéra.

Zatiaľ nie je úplne jasné, nakoľko sa na celom procese podieľajú genetické faktory a prečo sa anafylaxia vyskytne len u malej časti z tých, ktorí sú senzibilizovaní na alergény, alebo prečo jej intenzita kolíše od spontánne ustupujúcej príhody až po fatálny stav. Identifikovanie rizikových faktorov, spúšťačov a efektorového mechanizmu je z hľadiska prevencie a zníženia rizika ďalšej reakcie kľúčové (5, 6, 7, 25).

Primárnou eflorescenciou pri **urtikárii** (žihľavke; hives, nettle-rash) – je **urtika**, ktorú tvorí ružový až červený pomerne presne ohraničený

Tabuľka 5. Klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) klasifikácia a diferenciálna diagnóza edémových stavov (4, 21, 22)

GENERALIZOVANÉ EDÉMY

Kardiálny (kardiogénny) edém: *systolický, diastolický, kombinovaný*
Renálny (nefrogénny): *nefritický, nefrotický, oligo-anurický (uremický)*
Hepatálny (hepatogénny)
Hypoproteinemický: *hladový, malabsorpčný, malsekrečný, kachektický*
Endokrinný: *myxedém, hyperaldosteronizmus*
Quinckeho angioedém: *bradykinínový, anafylaktický, urtikáriový*
Angiodysfunkčný
Hypoxický: *ischemický, dyscirkulačný, hypoxemický, anemický, metabolický, histotoxický*
Liekový (iatrogénny)
Idiopatický edém

LOKALIZOVANÉ (REGIONÁLNE) EDÉMY

Zápalový (inflamačný) edém
Traumatický edém
Vénový (hypertenznovénový) edém; flebedém: *refluxný, obštrukčný, kombinovaný (r-o)*
Lipédém
Lymfový edém (lymfedém): *dynamický, mechanický, kombinovaný*
Statický „fyziológický“ edém

plošný pupenec (pomfus) s výrazným pruritom. Urtika je spôsobená ohraničeným edémom v hornom kóriu kože, môže byť rôznej veľkosti od niekoľkých milimetrov až po rozsiahle splyvavé mapovité plochy. V mieste urtiky vzniká najprv sčervenanie so svrbením, následne dermálny edém spôsobí vznik vyvýšenej urtikariálnej pomfy živočervenej farby, polotuhej konzistencie, niekedy s bledým centrom a okolitým erytematóznym dvorcom ako reflexnou vazodilatáciou. Reakcia sa volá Lewisova triáda (ako pri intrakutánnej aplikácii histamínu) (2, 6).

PMAE-non-IgE – mediátormi mastocytov (mast cell) indukovaný angioedém sprostredkovaný bez účasti protilátok triedy IgE je klinicky kombinovaný angioedém s urtikáriou (CuAE). V centre patofyziológie **urtikáriového angioedému** je aktivácia tkanivových mastocytov, z ktorých sa uvoľňujú tri veľké skupiny mediátorov:

1. vazoaktívne a hladké svaly kontrahujúce mediátory: histamín, leukotriény C4, D4 a E4, kiníny a prostaglandín D2;

2. chemotaktické mediátory: eozinofilný chemotaktický faktor – ECF-A, trombocyty aktivujúci faktor – PAF, chemotaktický faktor pre neutrofilny;

3. heparín a proteolytické enzýmy: trypsin a chymotrypsin, ktoré modulujú alebo stimulujú produkciu mediátorov a ich aktivitu.

Mastocyt je tiež zdrojom množstva cytokínov a je schopný produkovať a uvoľňovať

najmä interleukín IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, faktor stimulujujúci kolónie granulocytov a makrofágov, interferón-gama a tumor nekrotizujúci faktor alfa. Prostredníctvom IL-4 zvyšuje mastocyt proliferáciu B lymfocytov, cestou IL-5 diferenciáciu eozinofilov a prostredníctvom IL-6 rast a diferenciáciu T a B lymfocytov. IL-3 začína syntézu histamínu.

Histamín sa do organizmu dostáva buď exogénnou cestou (napr. po uštipnutí hmyzom, ktorého exkréty obsahujú histamín), alebo sa uvoľňuje endogénne – degranuláciou tkanivových mastocytov. Degranuláciu môžu pri non-IgE AE vyvolať: fyzikálne činitele (tlak, teplo, chlad, UV-žiarenie), chemické látky (kontaktné jedy – napr. prhlava), pôsobenie liberátorov histamínu (atropín, chinín) a pod. Mastocyty po degranulácii nezanikajú, ale sú nejaký čas (hodiny, dni) refraktérne voči ďalšej stimulácii, čo vysvetľuje skutočnosť, že na tom istom mieste po odznení AE a urtikárie nejaký čas nevznikajú nové klinické prejavy – **refraktérna fáza** CuAE (2, 25) (tabuľka 1).

Klinický obraz

Angioedém indukovaný bradykininom je akútny, vznikajúci postupne za niekoľko hodín po provokujúcich faktoroch (úraz, stomatologické a chirurgické výkony, menzes, gravidita, hormonálna antikoncepcia s estrogénmi, chlad, psychoemocionálny stres, infekcia a pod.), je častejšie monoorgánový ako polyorgánový, najčastejšie na hlave a krku (mihalnice, pery, jazyk, uvula, hrtan – *s následnou život ohrozujúcou edémovou obštrukciou horných dýchacích ciest a asfyxiou (Quinckeho choroba)*); horné končatiny, genitálie, gastrointestinálny, urogenitálny, centrálny nervový systém). Chýba pruritus a urtikária (izolovaný angioedém). Sú ale často prodromálne klinické prejavy, najčastejšie bolesti brucha, nauzea, vracanie, hnačky (môže imitovať akútnu brušnú príhodu); polakizúria, strangúria, retencia moču; bolesti hlavy, kŕče, afázia, hemiparéza. Všetky prodromálne symptómy a znaky sú prejavom vznikajúceho angioedému v príslušných orgánových oblastiach. Nereaguje na podanie adrenalínu, glukokortikoidov a antihistaminík. Spontánne ustupuje počas 1 – 4 dní. Recidívy sú v rôznej frekvencii (od niekoľkých dní až roky). Pri HAE je pozitívna rodinná anamnéza, v osobnej anamnéze vznik v detstve, výskyt zriedkavý (1 : 10 000 – 50 000 v populácii) (1, 8, 9, 14, 18, 19).

Angioedém indukovaný mediátormi mastocytov sprostredkovaný IgE a bez účasti IgE protilátok s anafylaxiou a urtikáriou je akútny, neočakávaný a nepredvídateľný.

Zoznam **spúšťacích faktorov** anafylaxie je prakticky nekonečný, avšak niektoré spúšťače sú významne častejšie (tabuľka 4) (6). **Rizikové faktory pacienta** rozdeľuje WAO na „vekové“ (najviac sú ohrozené deti, adolescenti a starí ľudia), **konkomitantné choroby** (astma bronchiale a iné respiračné choroby, kardio-vaskulárne choroby, mastocytóza, alergická rinitída, ekzém a depresia), **liekové a drogové rizikové faktory** (betablokátory, ACEI, analgetiká, alkohol) a „amplifikačné kofaktory anafylaxie“ (telesná námaha, psychoemocionálny stres, akútna infekcia, cestovanie alebo náhla zmena životných zvyklostí, predmenštruačný syndróm – PMS a pod.) (6). Prejavy anafylaxie nastávajú niekedy už počas alebo desiatky sekúnd po zjedení potravy, na ktorú človek reaguje alergicky; pri parenterálnej aplikácii liekov, po užití liekov, po bodnutí hmyzom, po fyzickej námahe, pri alergii na latex a po iných spúšťačoch (tabuľka 4). Zvyčajne prvým príznakom býva výraznejšie **svrbenie (pruritus)** kože na rôznych miestach tela. Môže sa objaviť sčervenanie a **opuch** na koži, **urtikária**, vyrážka, ekzém, pocity tepla, pokles krvného tlaku, búchanie srdca (tachykardia). Človek vie, že sa niečo zmenilo a niečo sa deje, nemusí však vedieť o čo ide. Cíti sa čudne, má závraty, môžu byť poruchy videnia (zdá sa, že je všetko zrazu malé, alebo rozdvojené). Môže sa objaviť výrazná nádcha, kýchanie. Môže sa značne sťažiť (dyspnoe), alebo zrýchliť dýchanie (tachypnoe), zmeniť srdcový rytmus. Inokedy má bolesti brucha, vracanie, hnačku. Tieto klinické prejavy môžu byť oddelené, alebo sa objavujú postupne (5, 6, 7, 25). Kardinálne klinické diagnostické kritériá anafylaxie (anafylaktického angioedému) sú v tabuľke 3 (5, 6). Ak naozaj ide o anafylaxiu, stav sa v priebehu niekoľkých minút môže prudko zhoršiť až do straty vedomia. V určitom percente prípadov má priebeh anafylaxie dvojfázový alebo prolongovaný charakter. Prevalencia a incidencia CauAE má na celom svete stúpajúcu tendenciu. Údaje z retrospektívnej Rochesterskej populačnej štúdie ukázali, že sa počet prípadov v ostatných dvoch desaťročiach zdvojnásobil. V osemdesiatych rokoch bola incidencia anafylaktického angioedému 21 prípadov na 100 000 obyvateľov za rok, ale v deväťdesiatych rokoch už 50 prípadov na 100 000 obyvateľov za rok (15, 16). Na rozdiel od minulosti sa anafylaxia rozvinie častejšie v prostredí mimo zdravotníckeho zariadenia, v domácom alebo voľnočasovom prostredí. Úmrtie sa vyskytuje približne v 1 % všetkých prípadov anafylaxie (6, 17). Spontánne ustupujúce a neliečené CauPM recidivujú obvykle s neodhadnuteľným, spravidla vážnejším priebehom.

Diagnóza a diferenciálna diagnóza

Základom rýchlej a správnej diagnózy je orientačná anamnéza a fyzikálne interné vyšetrenie. Vylúčiť musíme predovšetkým iné edémové stavy (tabuľka 5), akútny infarkt myokardu, akútne zlyhanie srdca, vénovú tromboembóliu (VTE), náhlu cievnu mozgovú príhodu, generalizovanú urtikáriu, astma bronchiale, synkopu, panický záchvat, aspiráciu cudzieho telesa a iné akútne stavy. V rámci potrebného vénového prístupu odoberáme krv aj na vyšetrenia, ktorými po zvládnutí akútneho stavu identifikujeme efektorové mechanizmy angioedému (hladina C1-INH, funkcia C1-INH, C4; protryptáza, alfa/beta tryptáza, histamín). V moči aj histamín a jeho metabolit N-metylhistamín. Treba zdôrazniť, že pre diagnózu angioedému nejstovuje žiadny špecifický laboratórny marker. Pomocné vyšetrenia sú však potrebné pre diferenciálnu diagnózu aj iných akútnych stavov (1, 6, 25).

Liečba a prevencia

Ak je to možné, už pri akýchkoľvek prodromálnych klinických prejavoch **prerušit expozíciu** spúšťacieho faktora, napríklad zastaviť intravenózne podávanie terapeutickú alebo diagnostickú látku a pod.

Liekom prvej voľby je jednoznačne **epinefrín (adrenalin)** Adrenalin sol inj (1 mg/1 ml amp) podaný intramuskulárne (i. m.) v dávke 0,01 mg/kg, maximálne 0,5 mg (dospelý pacient), 0,3 mg (deti). Všetky ostatné lieky sa považujú za doplnujúce (1 – 25). Pre podanie adrenalínu prakticky neexistuje absolútna kontraindikácia (6). Všetky publikované práce zdôrazňujú najmä časový faktor, pretože väčšina úmrtí na anafylaxiu sa spájala s oneskoreným podaním alebo nepodaním adrenalínu. Preferuje sa intramuskulárne podanie, nakoľko adrenalin má dobrú biologickú dostupnosť a vrcholové koncentrácie dosahuje v priebehu 10 minút. Takáto forma podania je navyše bezpečnejšia a účinok adrenalínu je dlhší. Miestom vpichu by mal byť horný anterolaterálny kvadrant femorálnej oblasti, nie gluteálny sval. Používanie **adrenalinových pier – (auto)injektorov** (u nás registrovaný EpiPen 0,3 mg a Jext 300 µg pre dospelých; EpiPen Jr a Jext 150 µg pre deti) sa dnes považuje za súčasť štandardného vybavenia každej pohotovostnej lekárnice a každého pohotovostného kufrika lekára. Injekcia sa aplikuje asi zo vzdialenosti 10 cm tak, že prudko zabodneme čierny koniec do vonkajšej strany stehna v 90-stupňovom uhle. Ihlu treba podržať na mieste 10 sekúnd, potom autoinjektor vytiahneme. Miesto vpichu masírujeme 10 sekúnd. Opakovaná injekcia môže byť podaná v prípade potreby po 15 minútach.

Pacienta s príznakmi anafylaxie ukladáme do *protišokovej (Trendelenburgovej) polohy*, ktorá zlepšuje vénový návrat (hlava a srdce sú nižšie ako zvyšok tela). Výnimkou je dyspnoe pri astmatickom záchvate, kedy musí byť pacient v polosedě.

Súčasne intravénove (kanylovým vénovým prístupom) dopĺňame objem tekutín formou kryštaloïdov (zväčša *fyziológický 0,9% roztok NaCl*) rýchlosťou 20 ml/kg/20 minút (**rýchla volumexpánzia**). Pacientom s respiračnými klinickými prejavmi by mal byť podaný **kyslík (oxygénoterapia)** a inhalačne beta-2-mimetikum, buď *salbutamol* (Ventolin) alebo *fenoterol* (Berotec) po 2 – 4 dávky. Pri stridore zväžiť inhaláciu nebulizovaného *adrenalinu*. Až potom nasleduje podanie kortikosteroidov a antihistaminík. Nástup účinku kortikoidov je oneskorený a uprednostňuje sa intravénové podanie **hydrokortizónu** (Hydrocortison 100 mg amp) v dávke 2 – 4 mg/kg, každých 6 hodín, alebo **metylprednizolónu** (Solu-Medrol) v dávke 1 – 2 mg/kg, každých 6 hodín. Úlohou kortikoidov je potlačiť oneskorené prejavy (bífázický alebo prolongovaný priebeh). Z antihistaminík sa odporúčajú nielen H₁-antihistaminiká, napr. **bisulepín** (Dithiaden sol inj 1 mg/2 ml amp) v dávke 1 – 2 mg i. v. každých 8 hodín; ale aj H₂-antihistaminiká, napr. **ranitidín** (Ranital sol inj 50 mg/2 ml amp v i. v. infúzii pomaly počas dvoch hodín (2, 3, 5, 6, 7, 25).

Minimálny čas pozorovania v zdravotníckom zariadení by mal byť 24 hodín, v prípade hypotenzie s okamžitým prístupom k intenzívnej starostlivosti a monitorovania vitálnych funkcií. Treba byť pripravený na okamžité začatie **kardiopulmonálnej resuscitácie (CPR)** – súhrn úkonov, ktorých cieľom je obnovenie vitálnych funkcií a záchrana života pri zastavení obehu a/alebo dýchania. Ich postupnosť sa nazýva *reťazec prežitia (chain of survival)* (23, 24). Už pri podozrení na možnosť zastavenia obehu a/alebo dýchania najskôr zabezpečíme bezpečné prostredie, vhodné na resuscitačné úkony. V súčasnosti nepostupujeme podľa pôvodne navrhnutého mnemotechnického algoritmu **ABCDE** (A-Airway – dýchacie cesty; B-Breathing – dýchanie; C-Circulation – obeh; D-Disability – nevládnosť; E-Exposure – odhalenie, vyzlečenie pacienta), ale prvé tri kroky majú zmenené poradie (**CABDE**). Overíme stav vedomia reakciou na oslovenie. Ak pacient nereaguje a normálne nedýcha, tak privoláme pomoc (v teréne telefonovať na 112 alebo 155). Pacienta otočíme na chrbát a neodkladne začneme **nepriamu masáž srdca (C)** vystretými hornými končatinami, približne v strede sternu s frekvenciou

asi 100 stlačení za minútu, do hĺbky asi 5 cm, čas stlačenia a uvoľnenia je rovnako dlhý. Po **30-tich** stlačeniach aplikujeme **2 vdychy (B)**, za súčasného záklonu hlavy, upchatia nosa a predsunutia sánky. Oba vdychy by nemali trvať viac ako 5 sekúnd, pretože každé prerušenie masáže srdca znižuje prežívanie. Pri CPR dvoma osobami masáž srdca počas aplikácie vdychov neprerušujeme. Ak nenastane exkurzia hrudníka, ukazuje to na **obštrukciu v dýchacích cestách (A)**. **Intubáciu** pacienta by mal vykonávať len lekár s dostatočnou praxou a prerušenie nepriamej masáže srdca počas intubácie nesmie presiahnuť 10 sekúnd! Po intubácii pacient **ventiluje (B)** za použitia ambuvaku s frekvenciou vdychov 10 za minútu bez prerušenia masáže srdca. Pri fibrilácii komôr je potrebné vykonať včasnú defibriláciu. Je samozrejmé, že je treba viesť o všetkom podrobný emergentný protokol (1, 6, 23, 24).

Prvou a najdôležitejšou úlohou liečby angioedému indukovaného bradykinínom je zhodnotenie a zabezpečenie horných dýchacích ciest. **Endotracheálna intubácia** má byť realizovaná ihneď, ak je prítomný stridor či zastavenie dýchania. Zriedkavo je potrebné vykonať akútnu **krikotyroidotómiu** (1). Liečbou prvej voľby akútneho ataku PBAE je **substitučná terapia koncentrátom C1-INH** (1). Intravénove (i. v.) sa aplikuje **pasterizovaný C1-INH derivovaný z plazmy** (Berinert) 1 000 U u dospelých, 500 U u detí s biologickým polčasom 36 – 48 hodín; alebo **nanofiltrovaný C1-INH derivovaný z plazmy** (Cinryze) 1 000 U, tiež s biologickým polčasom 36 – 48 hodín (10); alebo **rekombinantný humánny C1-INH** (Rhucin) 100 U/kg. Je kontraindikovaný pri alergii na kráľika. Pri prvých dvoch prípravkoch je potenciálne nebezpečenstvo prenosu vírusových nákaz a anafylaxie. V ostatných Odporúčaniach WAO sa ako alternatíva prvej voľby uvádza podanie dvoch novších liekov. **Ekalantid** (Kalbitor) je inhibitor kalikreínu, ktorý sa aplikuje subkutánne (s. c.) 30 mg, má biologický polčas 2 – 4 hodiny (1, 12). **Ikatibant** (Firazyr) je antagonist bradykinínového receptora B₂, ktorý sa aplikuje tiež subkutánne 30 mg a má biologický polčas 2 – 4 hodiny (1, 11). Významnou výhodou týchto dvoch liekov je neprítomnosť humánnych či animálnych kontaminantov, ako aj to, že sú optimálnymi pre domácu aplikáciu. Pri nedostupnosti uvedených prípravkov sa odporúča **čerstvá mrazená plazma** (1), avšak jej použitie ostáva kontroverzné vzhľadom na to, že môže teoreticky dokonca zhoršiť akútny atak, hoci v kontrolovaných štúdiách sa to nepozorovalo.

Pre dlhotrvajúcu (celoživotnú) udržiavaciu preventívnu liečbu je možné použiť tri skupiny liekov (1, 20).

Syntetické 17 α -alkylované androgény, ako **danazol**, **stanazolol** a **oxandrolón**, majú preukázateľný terapeutický prínos s malými nežiaducimi účinkami. Kontraindikáciou pre túto liečbu je gravidita, dojčenie, karcinóm prostaty a detský vek (do ukončenia rastu).

Antifibrinolytické lieky: kyselina ϵ -aminokaprónová (EACA) a **kyselina tranexámová** sú považované za menej účinné ako androgény. Vzhľadom na ich priaznivý bezpečnostný profil sú často vyhradené pre pacientov s neznášanlivosťou androgénov.

Koncentrát C1-INH významne znižuje frekvenciu atakov u pacientov liečených doma infúziou koncentráta C1-INH každých 5 – 7 dní v dávke 1 000 UI. V gravidite je najbezpečnejšou profylaktickou liečbou. Koncentrát C1-INH je vhodný aj na krátkotrvajúcu profylaxiu pred akoukoľvek chirurgickou alebo endoskopickou intervenciou.

Všetci pacienti s HAE by mali byť vybavení informačným náramkom, poprípade náhrdelníkom, s označením ochorenia a s písomným plánom liečby akútnych atakov s postihnutím dýchacích ciest pre použitie na oddelení intenzívnej starostlivosti (1).

Po zvládnutí akútneho stavu angioedému sa pred prepustením domov veľmi zdôrazňuje dôkladná **inštruktáž pacienta** a jeho rodiny o postupe v prípade opakovania sa angioedému. Pacient by nemal opustiť zdravotnícke zariadenie bez poskytnutia liekov prvej pomoci, vrátane adrenalinového pera, antihistaminika, prípadne inhalačného salbutamolu a bez uistenia sa, že porozumel spôsobu aplikácie. Ďalším krokom je včasné začatie vyšetrenia na identifikovanie spúšťacieho faktora. Sérové koncentrácie alergénospecifických IgE dosahujú najvyššie hodnoty až po 2 týždňoch od anafylaxie. Toto vyšetrenie sa preto realizuje s uvedeným odstupom. V prípade nejasnej príčiny môže byť odber krvi a zmrazenie vzorky séra počas akútneho stavu, za účelom stanovenia koncentrácie tryptázy, cennou pomôckou pri objasňovaní mechanizmu anafylaxie. Dlhotrvajúca preventívna liečba spočíva predovšetkým v dôslednej ochrane pred kontaktom so spúšťačom, prípadne v profylaktickom podávaní **antihistaminík** (1, 25). **Omalizumab** je anti-IgE monoklonová protilátka s úspechom nedávno použitá v preventívnej liečbe IgE angioedémov s urtikáriou (CuSAE) (13). V prípade alergie na bodnutie hmyzom je významným terapeutickým nástrojom

alergénová imunoterapia. Každý pacient s angioedémom, najmä ohrozený anafylaxiou, by mal mať vypracovaný **individuálny záchranný plán**, ktorý obsahuje okrem liekov a spôsobu ich aplikácie aj informáciu o alergénoch, na ktoré je pacient precitlivivý, a kontakt na blízku osobu a svojho ošetrojúceho lekára.

Záver

Základným predpokladom kauzálnej racionálnej efektívnej terapie angioedému je rýchla a správna komplexná klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická diagnóza. Angioedém patrí medzi urgentné/emergentné interdisciplinárne klinické stavy, ktoré môžu ohroziť život bezprostredne najmä akútnou respiračnou insuficienciou a šokom. Incidencia angioedému sa v ostatných rokoch zvyšuje obdobne, ako sa neustále zvyšuje incidencia aj ďalších cievnych chorôb (angiopandémia tretieho milénia). Základné princípy manažmentu angioedému by mal ovládať nielen každý internista, angiológ, alergiológ, anestéziológ – lekár intenzívnej medicíny či iní klinickí špecialisti, ale prakticky každý lekár.

Literatúra

- Craig T, Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organization Journal*. 2012;5(12):182–199.
- Sánchez-Borges M, Asero R, Ansodegui IJ, et al. The WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective. *World Allergy Organization Journal*. 2012;5(11):125–147.
- Thong B, Mirakian R, Castells M, et al. A World Allergy Organization International Survey on Diagnostic Procedures and Therapies in Drug Allergy/Hypersensitivity. *World Allergy Organization Journal*. 2011;4(12):257–270.
- Gavorník P. Etiopatogenéza a diferenciálna diagnóza edémových stavov. *Kardiológia/Cardiology*. 2009;18(2):73–78.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of and Infectious Disease / Food Allergy Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391–397.
- Simons FER, Arduoso LRF, M Beatrice Bilò MB, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*. 2011;4(2):13–37.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6), Suppl:S1–S58.
- Kestler A, Keyes L. Uvular Angioedema (Quincke's Disease). *N Engl J Med*. 2003;349(9): 867–870.
- Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027–1036.
- Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513–522.
- Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532–541.
- Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):523–531.
- Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924–935. Correction: *N Engl J Med*. 2013; 368(24):2340–2341.
- Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*. 2012;379(9814):474–481.
- Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1161–1165.
- Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nuruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990–2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):387–393.
- Helbing A, Hurmi T, Mueller LR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940.000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(2):285–290.
- Hassen GW, Kalantari H, Parraga M, et al. Fresh Frozen Plasma for Progressive and Refractory Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-induced Angioedema. *J Emerg Med*. 2013;44(4):764–772.
- Winters ME, Rosenbaum S, Vilke GM, et al. Emergency Department Management of Patients with ACE-inhibitor Angioedema. *J Emerg Med*. 2013; DOI: 10.1016/j.jemermed.2013.05.052.
- Lewis LM. Angioedema: Etiology, Pathophysiology, Current and Emerging Therapies. *J Emerg Med*. 2013; DOI: 10.1016/j.jemermed.2013.03.045.
- Gavorník P. *Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievne choroby*. 2. vyd. Bratislava, Slovakia: Univerzita Komenského, Vydavateľstvo UK; 2001: 268.
- Gavorník P. Manažment angioedému. Odporúčania Angiologickej sekcie Slovenskej lekárskej komory (2013). *Vnitř Lék*. 2014;60(1).
- Nolan JP, Hazinski MF, Billi JE, et al. 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Part 1 – Part 12. *Resuscitation*. 2010; 81(1) October, Suppl: e1 – e332.
- Nolan JP (ed.), Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, Koster RW, Wyllie J, Böttiger B, on behalf of the ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1 – Section 10. *Resuscitation*. 2010;81(10):1219–1452.
- Castells MC (ed). *Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions*. New York: Springer – Humana Press Inc; 2011:361.

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.
Prvé angiologické pracovisko (PAP),
Angiologická Sekcia SLK
II. interná klinika LF UK a UNB
Nemocnica Staré Mesto
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
peter.gavornik@sm.unb.sk

