

# Diferenciální diagnostika a léčba angioedému

doc. MUDr. Marie Viktorinová, CSc.

Klinika chorob kožních a pohlavních FN v Olomouci

Dermatol. praxi 2009; 3(4): 204–208

## Úvod

Angioedém je náhle vzniklý nezánettlivý otok kůže nebo sliznic vyvolaný vazoaktivními mediátory, které jsou příčinou dilatace a zvýšené permeability cév v hlubších vrstvách podkoží nebo v submukóze. Vyskytuje se samostatně i v kombinaci s výsevem kopřivky na jiných místech těla. U hereditárního a získaného angioedému se uplatňuje deficit inhibitoru první složky komplementu (C1-INH). V etiopatogenezi angioedému provázejícího kopřivku anafylaktický a imunokomplexový typ přecitlivělosti i neimunologické mechanismy.

## Angioedémy při deficitu C1-INH

Podstatou je nedostatečný útlum aktivace klasické cesty komplementu (C1, C2, C4), kterou zajišťuje inhibitor první složky (C1-INH). Reguluje nejen aktivitu C1, ale působí také na další fyziologické systémy – kininový, hemolytický a fibrinolytický. Nadměrně zvýšená aktivace C1 složky (C1-esterázy) má za následek větší degradaci C4 a C2 složek. Současně zvýšená aktivace enzymu kalikreinu vede k většímu štěpení vysokomolekulárního kininogenu na bradykinin, který vyvolává lokální vazodilataci a zvýšenou cévní permeabilitu, což se klinicky projeví edémem kůže nebo sliznic. Zvýšená aktivace komplementového systému vyžaduje provokující faktor.

## Hereditární angioedém (HAE)

- Postihuje více generací jedné rodiny, častěji ženy
- Obvykle začíná mezi 6.–7. rokem věku
- Incidence je nízká, odhaduje se 1 případ na 10 000–50 000 obyvatel

## Patogeneze

Autosomálně dominantní dědičná mutace jednoho ze 2 genů pro tvorbu C1-INH. Spontánní mutace genu u 10–20 % pacientů.

- I. typ: porucha biosyntézy C1-INH u 85 % nemocných
- II. typ: funkční porucha C1-INH při normální nebo zvýšené hladině C1-INH v séru

V obou případech dochází k nekontrolované aktivaci C1 složky komplementu, následnému nárazovému uvolňování vazoaktivních peptidů a vzniku angioedému (schéma).

## Provokující faktory

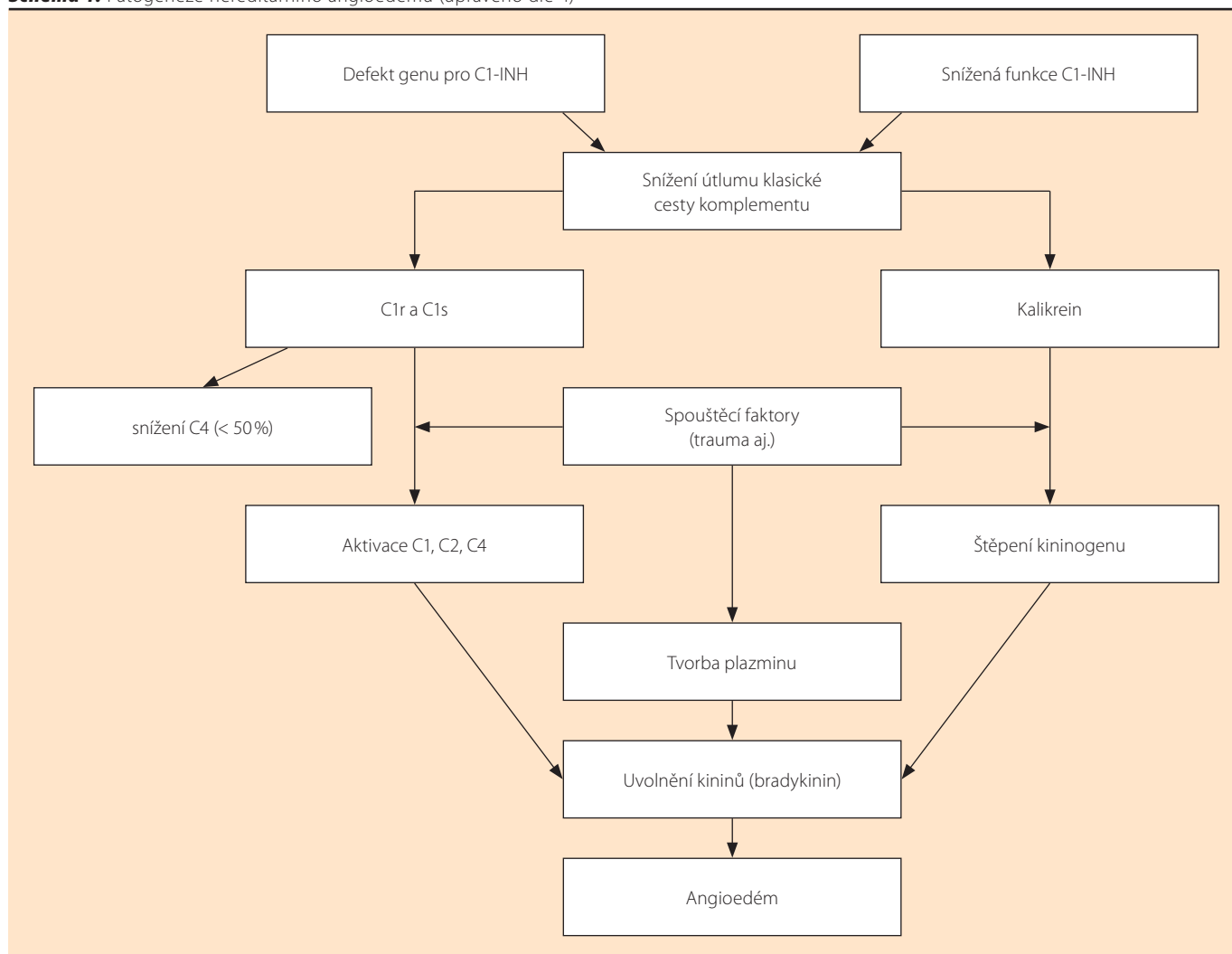
Drobná traumata, stomatologické zákroky, operace, také menstruace, gravidita, hormonální antikoncepce obsahující estrogeny, namáhavá práce, chlad, emoční podněty, stres, vzácně infekce

## Klinický obraz

- Recidivující náhle vzniklé (většinou solitární) masivní otoky kůže a sliznic
- Otok dosahuje maxima během několika hodin, ustupuje spontánně během 1–4 dnů
- Chybí svědění a současný výsev pomfů na jiných místech těla
- Frekvence edémů v rozmezí několika dnů až roků
- Nereaguje na léčbu antihistaminiky a nedostatečně na celkovou aplikaci kortikoidů

## Lokalizace

- nejčastěji rty, víčka, krk, horní končetiny, genitál
- otok jazyka a hrtanu s následnou asfyxií může vyvolat život ohrožující reakci (letalita 25–30 %)
- otok sliznice zažívacího traktu – nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem – může napodobit akutní břišní příhodu
- otok sliznice močových cest – retence moči s polakisurií
- postižení CNS – úporné bolesti hlavy, křeče, afázie i hemiplegie

**Schéma 1.** Patogeneze hereditárního angioedému (upraveno dle 4)**Diagnostika**

**Osobní anamnéza** – recidivující otoky kůže, otoky rtů, jazyka a dýchacích cest vyvolávající hvízdavé dýchání a operace v dutině břišní, kdy se ne-našla předpokládaná příčina. Léčba antihistaminiky je neúčinná. Pátrá se po různých provokujících faktorech.

**Rodinná anamnéza** – recidivující otoky u příbuzných, údaje bývají nepřesné, příbuzní mohli zemřít v souvislosti s akutní gastrointestinální příhodou nebo při edému laryngu, aniž by byla stanovena správná diagnóza.

**Vyšetření**

- I. typ: snížení koncentrace C1-INH na 12–50 %, snížení C4 a C2 složky komplementu, C3 v normě
- II. typ: C1-INH snížený, normální nebo vysoký, ale funkčně neaktivní; snížení C4 a C2

Alergologické vyšetření bývá u obou typů negativní, ale pozitivní testy na alergii ještě diagnózu HAE nevylučují.

**Léčba**

**První pomoc** při ohrožení života laryngeální obstrukcí

- Adrenalin v dávce 0,3–0,5 ml i. v. nebo hluboko s. c., u dětí 0,1 ml/10 kg hmotnosti
- Hydrokortison 200–300 mg i. v., event. metylprednizolon až 1 mg/kg hmotnosti (částečné zlepšení)

**Léčba akutní ataky**

- Purifikovaný koncentrát lyofilizovaného inhibitoru C1 složky komplementu (Berinert P inj.), 500–1 000 IU i. v. pro dospělé i děti, léčebný účinek nastupuje do 30–60 minut
- Infuze zmražené plazmy 400–1 500 ml, zlepšení do 45 minut, odeznění do 12 hodin
- Endoskopicky kontrolovaná intubace nebo tracheostomie k zabránění mozkové hypoxie a smrti u počínajícího edému laryngu, při progredující dušnosti a stridoru

Dlouhodobá profylaktická léčba

- Syntetický androgen danazol (Danoval tob.) 3 × 200 mg/den, udržovací dávka 200 mg/den; kontraindikován v graviditě a u dětí před pubertou
- V graviditě kyselina tranexamová (Exacyl tbl.) 2–4 g/den nebo Berinert P inj. každý 2. týden

Krátkodobá prevence

- Před očekávaným provokujícím momentem (chirurgický zákrok s intubací) Berinert P inj.
- Před stomatologickým ošetřením 5 dní danazol nebo kyselina tranexamová (Exacyl tbl.)
- Pokud pacient tyto léky užívá dlouhodobě, zvyšuje se na 5 dní denní dávka

Dispenzarizaci a léčbu provádí alergolog.

Získaný angioedém

Vyskytuje se v dospělosti, klinické projevy jsou neodlišitelné od hereditárního angioedému, rodinná anamnéza je negativní, angioedém nereaguje na léčbu antihistaminiky.

Patogeneze

Funkční nedostatečnost C1-INH, ale etiopatogenetické mechanismy jsou odlišné.

- I. typ – zvýšený katabolizmus C1-INH nebo zvýšená spotřeba C1q složky komplementu a C1-INH. Postihuje nemocné s lymfoproliferativními chorobami (B-lymfom, mnohočetný myelom, chronická lymfatická leukémie), maligními nádory (karcinom rekta, prsu, žaludku), autoimunitním onemocněním (SLE, revmatoidní artritida, autoimunitní tyreoidita), vzácně s infekcemi (infekční mononukleóza, *Helicobacter pylori*).
- II. typ – autoimunitní mechanismus s tvorbou protilátek proti C1-INH. Autoprotilátky nebrání odbourávání C1-INH, ale blokují jeho aktivitu. Odbourané inaktivní složky se hromadí v plazmě, kde je větší množství nefunkčních antigenů, než účinného C1-INH.

Klinický obraz

Stejný jako u hereditárního angioedému

Diagnostika

**Osobní anamnéza** – recidivující otoky kůže a sliznic. Pátrat po hematologickém, autoimunitním a onkologickém onemocnění. Většina získaných angioedémů předchází příznakům základní choroby v průměru o 2,5 roku.

**Rodinná a alergologická anamnéza** negativní

**Vyšetření** – celkové interní a hematologické vyšetření. Alergologické většinou negativní, ale pozitivní testy na alergii ještě diagnózu získaného angioedému nevylučují.

- I. typ: C1-INH je v době ataky snížený na 30 % normálu, snížené C2 a C4 složky komplementu, C3 v normě
- II. typ: protilátky proti C1-INH, C1-INH je v normě nebo snížený na 60–70 %, ale funkčně neaktivní, snížené C2 a C4, C3 v normě

Léčba a prevence

- První pomoc, léčba akutní ataky a krátkodobá prevence jsou stejné jako u hereditárního angioedému
- Léčba prokázaného základního onemocnění
- Dlouhodobá profylaktická léčba – kyselina tranexamová
- Pacienty je nutné dispenzarizovat pro možnost opožděného rozvoje maligních a autoimunitních chorob

Angioedém při léčbě ACE inhibitory

Postihuje pacienty s hypertenzí a srdeční nedostatečností léčené inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory).

Incidence

- Relativně vzácný výskyt (0,2–1,5 % léčených) se stoupající incidencí v celém světě
- Častější u lidí černé rasy (až 5 %) bez ohledu na velikost denní dávky nebo současnou jinou léčbu
- Větší riziko – pacienti po transplantaci orgánů, s atopickými chorobami, anamnézou přecitlivělosti na léky, věk nad 65

Patogeneze

- ACE inhibitory mění neaktivní angiotenzin I na aktivní angiotenzin II. ACE má stejné biologické účinky jako kinináza II, která odbourává bradykinin. V důsledku nedostatečné degradace bradykininu může jeho zvýšená hladina vést ke vzniku recidivujícího angioedému. Předpokládá se, že k recidivám dochází v souvislosti s nějakým provokujícím faktorem.
- Nejčastěji je uváděn v souvislosti s léčbou kaptopilem, enalapilem a lisinopilem, které se používají nejdéle.

- Klinický obraz
- U predisponovaných osob vzniká angioedém náhle, obvykle po 3–4 týdnech léčby ACE inhibitory, ale také po několikaměsíční nebo několikaleté léčbě
  - Klinické projevy jsou podobné jako u hereditárního nebo získaného angioedému
  - Větší riziko hrozí pacientům během intubace před chirurgickým zákrokem

Diagnostika

**Anamnéza a klinický obraz** – angioedém neprovází svědění ani současný výsev kopřivky. Interval mezi atakami může být několik dní až 2 roky. Pátrat po provokačních faktorech.

**Alergologická anamnéza** – alergie na jiné léky, atopické choroby

**Farmakologická anamnéza** – zaměřená na léky ze skupiny ACE inhibitorů. V současné době jsou k dispozici ACE inhibitory různých farmaceutických firem (tabulka 1). Izolovaný periorbitální angioedém je popisován u atopiků jako projev intolerance reakce na kyselinu acetylsalicylovou.

Tabulka 1. Léky ze skupiny ACE inhibitorů registrované v ČR a v ceníku pojišťovny

| Generický název | Výrobní názvy                                                                                         | Kombinace s diuretiky        | Kombinace s blokátory kalciových kanálů |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|
| cilazapril      | Cazaprol, Cilazapril Teva, Inhibace                                                                   | Inhibace Plus                |                                         |
| enalapril       | Apo-Enalapril, Berlipril, Ednyt, Enalapril Lachema, Enap, Enapril, Endopril Ratiopharm, Renitec       | Enap H, Enap HL, Berlipril H |                                         |
| fosinopril      | Apo-Fosinop, Fosinogen, Fosinopril, Monopril                                                          | Foprin Plus H                |                                         |
| chinapril       | Accupro, Quinapril-Teva                                                                               | Accuzide, Stadapress         |                                         |
| imidapril       | Tanatril                                                                                              |                              |                                         |
| kaptopril       | Capoten, Tensiomin                                                                                    |                              |                                         |
| lisinopril      | Dapril, Diroton, Lipibela, Lisigamma, Lisipril                                                        |                              |                                         |
| moexipril       | Moex                                                                                                  |                              |                                         |
| perindopril     | Perinalon, Prenessa, Prestarium, Prestarium Forte, Prestarium Neo, Prexanil                           | Prenewel                     |                                         |
| ramipril        | Acesial, Apo-ramipril, Amprilan, Hartil, Miril, Piramil, Ramicard, Ramil, Ramipril, Ramitren, Tritace |                              | Triasyn                                 |
| spirapril       | Renpress                                                                                              |                              |                                         |
| trandolapril    | Gopten, Tanap, Trandolapril-Ratiopharm                                                                |                              | Tarka                                   |

**Vyšetření:** během ataky angioedému vysoké hladiny bradykininu v séru, po odeznění koncentrace bradykininu klesá k normálním hodnotám, hladiny C1-INH jsou normální nebo snižené.

- Léčba
- Vzhledem k riziku edému laryngu s následnou asfyxií, hypoxií mozku i možností náhlé smrti, je nutné okamžitě při otoku kůže obličeje přerušit léčbu ACE inhibitory
  - Mírnější projevy angioedému ustupují spontánně
  - Léčba rozvinutého angioedému je stejná jako u získaného angioedému

- Prevence
- Před zahájením léčby hypertenze ACE inhibitory musí lékař ověřit, zda pacient nebo někdo z příbuzných netrpí angioedémy, v pozitivním případě je léčba ACE inhibitory kontraindikována
  - Důkladné poučení pacienta, že v případě otoku kůže nebo sliznice musí okamžitě navštívit lékaře
  - O každém pacientovi, který byl akutně ošetřen na ARO nebo JIP pro laryngeální edém, musí být informován ošetřující lékař (případně kardiolog), že nesmí užívat léky ze skupiny ACE inhibitorů

Angioedém provázející akutní výsev kopřivky

Postihuje 20–30 % pacientů s akutní kopřivkou

Etiopatogeneze

Stejná jako u kopřivek

- Nejčastěji anafylaktický typ přecitlivělosti, zprostředkovaný IgE protilátkami proti potravinovým, inhalačním (zkřížená reaktivita), lékovým nebo kontaktním antigenům

- Imunokomplexový typ přecitlivělosti – reakce typu sérové nemoci a urtikariální vaskulitidy
- Neimunologické mechanismy se uplatňují u potravin a léků: biogenní aminy, inhibitory diaminoxidázy, nespecifické histaminoliberátory a genetická porucha metabolismu kyseliny arachidonové

#### Klinický obraz

- Angioedém provází svědění a kopřivka na jiných místech těla
- Otoky bývají mnohočetné na různých lokalitách, ohraničené, růžově červené barvy, nebo obklopené erytémem
- Dobře reagují na léčbu antihistaminiky nebo celkovou aplikaci kortikoidů

#### Diagnostika

**Anamnéza, klinický obraz a vyšetření** – stejné jako u kopřivek. Hladiny C1-INH, C2 a C4 složek komplementu normální.

#### Léčba

Dle klinického obrazu – stejná jako u akutní generalizované kopřivky

#### Idiopatický izolovaný angioedém bez kopřivky

Popsan u 25 pacientů ze skupiny 500 nemocných podrobně vyšetřených pro hereditární angioedém.

- Klinický obraz podobný jako u hereditárního angioedému – recidivující angioedém bez výsevů kopřivky, lokalizovaný také na rukou a předloktí, méně časté postižení sliznic
- Neodpovídá na léčbu ani profylaktické podávání antihistaminik
- Osobní, rodinná a alergologická anamnéza negativní
- Kompletní laboratorní vyšetření, včetně vyšetření C1-INH (hladina, funkce) a složek komplementu, bez patologických nálezů
- Dobře reaguje na profylaktickou léčbu kyselinou tranexamovou

#### Diferenciální diagnóza angioedému

- **Angioedém** vznikající jako lokální reakce na pobodání hmyzem, zejména včelou nebo vosou, někdy lze nalézt místo vpichu.
- **Tlaková kopřivka** – tuhý červený otok v místě delšího působení plošného tlaku větší intenzity, subjektivně pálení nebo bolest.
- **Vrozený lymfedém dolních končetin** je oboustranný, získaný se vyvíjí pomalu, nejčastěji jako následek recidivujícího erysipelu.
- **Akutní kontaktní nebo iritační dermatitida** při lokalizaci v obličeji – otok je červený, vyvolaný zánětlivým procesem v epidermis, svědění různé intenzity.
- **Erysipel** zejména v počáteční fázi je provázen celkovými příznaky – zimnicí, třesavkou, vysokou teplotou, schváceností. Otok vyvolaný zánětem je červené barvy, rychle se šíří do okolí, někdy s jazykovitými výběžky a je ostře ohraničený od okolní nepostižené kůže, subjektivně vyvolává bolest.
- **Flegmonózní zánět v počáteční fázi** – otok je červený, neostře ohraničený od okolí, nejvýraznější zánětlivé projevy ve středu ložiska, subjektivně zvětšující se bolest, později pulzující, bolest na pohmat. Nemusí být provázen teplotou.
- **Herpes zoster** – zpočátku červená, edematózně prosáklá jednostranná ložiska s typickým uspořádáním. Bývá provázen bolestivostí, která může kožním projevům předcházet.
- **Syndrom Melkerson-Rosenthal** – přetrvávající bledý edém rtů, paréza faciálního nervu a lingua plicata. Histologicky obraz prokazuje granulomatózní cheilitidu.
- **Otoky obličeje jiného než kožního původu** – zánět paranazálních dutin, periostu, bledý otok dolních víček při onemocnění ledvin, myxedém při hypotyreóze aj.

**doc. MUDr. Marie Viktorinová, CSc.**

Klinika chorob kožních a pohlavních FN  
I. P. Pavlova 91, 779 00 Olomouc  
marie.viktorinova@volny.cz



## Literatura

1. Banerji A, Clark S, Blanda M, et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(4): 327–332.
2. Bergendiová-Sedláčková K, Michaličková J, Paulovičová E, Hrubíško M. Hereditární angioedém – interdisciplinární problém. *Derma* 3. tisícročia 2002; 2(3): 10–13.
3. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(2): 153–161.
4. Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996; 334(25): 1666–1667.
5. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, et al. Idiopathic non-histaminergic angioedema. *Am J Med* 1999; 106(6): 650–654.
6. Daňková E, Havranová M, Koubová J, Honzová S. Hereditární angioedém s pozitivitou autoprotilátek. *Alergie* 2003; 5(2): 159–161.
7. Farkas H, Gyeney L, Majthenyi P, Fust G. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with Helicobacter pylori infection. *Zeitschr Gastroenter* 1999; 37(6): 513–518.
8. Gorman PJ. Hereditary angioedema and pregnancy. *Canad Fam phys* 2008; 54: 365–366.
9. Hegyi E, Kolibášová K, Michaličková J, et al. Katamnestické sledovanie rodiny (tri generácie) s hereditárnym angioedémom liečenej 18 rokov danazolom. *Klin Imunol Alergol* 1999; 8: 26–30.
10. Katz Y, Goldberg N, Kiviti S. Localized periorbital edema induced by aspirin. *Allergy* 1993; 48: 366–369.
11. Kulič F. Méně obvyklá komplikace léčby ACE-inhibitory. *Prakt Lékar* 2006; 5: 224.
12. Mikro-verze automatizovaného informačního systému léčivých přípravků (AISLP). Verze 2009/1.
13. Petanová J. Hereditární angioedém. *Forum imunol* 1994; 2(5): 160–162.
14. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol* 1997; 136: 163–158.
15. Šedivá D, Stržih I. Získaný angioedém v důsledku deficitu C1-inhibitoru. *Alergie* 2000; 2(4): 272–275.
16. Viktorinová M. Kopřivky vyvolané imunologickými mechanismy. *Dermatol praxi* 2008; 2(5–6): 218–222.
17. Viktorinová M. Kopřivky vyvolané neimunologickými mechanismy. *Dermatol praxi* 2008; 2(4): 167–170.
18. Weidenbach H, Beckh KH, Lerch MM, Adler G. Precipitation of hereditary angioedema by infectious mononucleosis. *Lancet* 1993; 342: 934–935.