

# Pokrzywka i obrzęk naczyniowo-ruchowy – co jest ważne dla lekarza praktyka?

## część I Pokrzywka

Dr n. med.

**Marcin Kurowski<sup>1</sup>**

Prof. dr hab. n. med.

**Rafał Pawliczak<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Z Kliniki Immunologii,  
Reumatologii i Alergii

<sup>2</sup>Zakład Immunopatologii  
Katedry Immunologii  
Uniwersytetu Medycznego  
w Łodzi

### D I A G N O S T Y K A

## Urticaria and angioedema – a practical approach Part I – urticaria

### S U M M A R Y

Urticaria and angioedema are frequent diseases. They deeply decreased patients' quality of life. Patients are often frustrated by unsuccessful treatment. Only some of them have allergic pathogenesis. This review summarizes current practical guidelines regarding urticaria and angioedema treatment. We also reviewed new treatment strategies of angioedema treatment

**Pokrzywka i obrzęk naczyniowo-ruchowy są jednymi z najczęstszych chorób skóry. Istotnie pogarszają jakość życia pacjentów. Są też często przyczyną nomadyzmu medycznego. Tylko niewielka część z nich ma podłoże alergiczne. W niniejszej pracy przedstawiono praktyczne zasady diagnostyki oraz leczenia pokrzywki i obrzęku naczyniowo-ruchowego, opierając się na najnowszych wytycznych ekspertów. Omówiono także szczególne aspekty powstępowania w obrzęku naczyniowo-ruchowym odnoszące się do stosowania nowych leków w tej chorobie.**

Kurowski M.: Pokrzywka i obrzęk naczyniowo-ruchowy – co jest ważne dla lekarza praktyka? *Alergia*, 2007, 4: 9-15

Opisy objawów pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego znajdujemy już w pismach starożytnych lekarzy, jednak podział tych chorób uwzględniający ich złożone mechanizmy patogenetyczne oraz czynniki sprawcze opracowany został w ciągu ostatnich dziesięcioleci.

Według Zuberbiera (1) kliniczne cechy pokrzywki obejmują szybkie i nagłe pojawienie się charakterystycznych wykwitów w postaci bąbli, którym może towarzyszyć obrzęk naczynioruchowy.

Charakterystyczne cechy bąbla pokrzywkowego to:

- zmienność rozmiarów i towarzyszący rumień
- towarzyszące uczucie świądu, czasami palenia
- czas trwania zazwyczaj od 1 do 24 godzin

Pokrzywka jest chorobą stosunkowo częstą. Dane epidemiologiczne ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że jej objawy wystąpią co najmniej raz w ciągu życia u 15-24% Amerykanów (2).

### Klasyfikacja pokrzywek

Klasyfikacji pokrzywek – podobnie jak wielu innych chorób – możemy dokonywać w oparciu

- o czas ich trwania,
- częstotliwość pojawiania się objawów
- czynnik wywołujący.

W tabeli 1 przedstawiono podział pokrzywek mający zastosowanie w praktyce klinicznej.

Podział taki ma oczywiście charakter umowny i nie jest wolny od pewnych nieścisłości, na co zwracają uwagę także autorzy cytowanych wytycznych. Warto zwrócić uwagę na wyodrębnienie z pokrzywek przewlekłych grupy pokrzywek fizykalnych – ze względu na specyfikę wywołujących je czynników. Na uwagę zasługuje także umieszczenie poza omawianą klasyfikacją niektórych jednostek chorobowych zaliczanych wcześniej do pokrzywek ze względów zwyczajowo-historycznych. Objawy pokrzywki mogą także stanowić element składowy zespołów chorobowych (tabela 2).

### Diagnostyka i rozpoznawanie przyczyn pokrzywek

Pokrzywka jest schorzeniem o niezwykle heterogennym obrazie klinicznym wywołwaną wieloma różnymi czynnikami. W przypadku pokrzywki ostrej, gdy objawy są ściśle i w niebudzący

**Tabela 1** Podział pokrzywek wg Zuberbiera (1,3)

1. Pokrzywka spontaniczna	Czas trwania	Częstotliwość objawów
a. Pokrzywka ostra	<6 tygodni	Bąble prawie każdego dnia
b. Pokrzywka przewlekła	>6 tygodni	
• pokrzywka przewlekła ciągła		Bąble codziennie lub przez większość dni w tygodniu
• pokrzywka przewlekła nawracająca		Okresy wolne od objawów trwające kilka dni lub tygodni
2. Pokrzywka fizykalna	Czynnik wywołujący	
a. Dermografizm	Siły mechaniczne (pocieranie) – bąbel pojawia się po 1-5 min.	
b. Opóźniona pokrzywka z ucisku	Ucisk siły działającej prostopadle (bąble po 3-8 godzinach)	
c. Pokrzywka z zimna	Zimne powietrze, woda, wiatr	
d. Pokrzywka ciepła	Ograniczone źródło ciepła	
e. Pokrzywka słoneczna	Światło widzialne lub UV	

wątpliwości sposób czasowo powiązane z zadziałaniem potencjalnego czynnika wywołującego (np. spożycie pokarmu, zastosowanie leku, użądlenie owada) – rozpoznanie pokrzywki i ustalenie jej przyczyny nie nastręcza szczególnych trudności. W niektórych wypadkach cenną wskazówką dla lekarza może być też lokalizacja zmian pokrzywkowych oraz czas ich

f. Pokrzywka wibracyjna	Bodźce wibracyjne, no. młot pneumatyczny
<b>3. Specjalne typy pokrzywki</b>	
a. Pokrzywka cholinergiczna	
b. Pokrzywka adrenergiczna	
c. Pokrzywka kontaktowa (alergiczna lub pseudoalergiczna)	
d. Pokrzywka wodna	

trwania. Zmiany w przebiegu pokrzywki z zimna, powysiłkowej lub dermografizmu zazwyczaj utrzymują się krócej niż 2 godziny. Z kolei zmiany w przebiegu pokrzywkowego zapalenia naczyń występują najczęściej na kończynach dolnych i utrzymują się w niezmienionej postaci od 24 do 48 godzin (4). Jednak w większości wypadków nie mamy do czynienia z tak wysoce sugestywnymi zmianami i objawami. W związku z tym postępowanie diagnostyczne w pokrzywkach obejmować musi dokładny wywiad, badanie przedmiotowe, jak również swoiste testy diagnostyczne zależne od rodzaju podejrzewanego czynnika sprawczego.

### **Podczas zbierania wywiadu od chorego konieczne jest zadanie pytań dotyczących (3):**

- czasu pojawienia się objawów
- częstości pojawiania się i czasu utrzymywania się
- wykwitów
- zmienności nasilenia w ciągu dnia
- kształtu, rozmiaru i lokalizacji bąbli
- ewentualnego równoczesnego występowania obrzęku naczynioruchowego
- objawów towarzyszących (świąd, ból)
- występowania pokrzywki i innych cech atopii u członków rodziny
- współwystępujących chorób alergicznych, infekcji, chorób poszczególnych narządów i układów oraz wszelkich innych możliwych przyczyn
- związku objawów z działaniem czynników fizycznych lub wysiłkiem
- stosowania leków (NSLPZ, iniekcje, szczepienia, preparaty hormonalne, środki przeczyszczające, czopki, krople do oczu i uszu, środki medycyny alternatywnej)
- spożywanych pokarmów i sposobu odżywiania
- nałogów
- rodzaju wykonywanej pracy
- hobby
- ewentualnego związku objawów z okresem weekendu, urlopem bądź podróżą zagraniczną
- implantów chirurgicznych
- dotychczasowej reakcji na użądlenia owadów
- relacji objawów do fazy cyklu miesięcznego
- odpowiedzi na ewentualnie stosowane dotychczas
- leczenie
- czynników stresowych
- upośledzenia jakości życia związanej z występowaniem objawów pokrzywki.

Dokładne badanie fizykalne powinno obejmować wykonanie testu na obecność dermatografizmu, z czym wiąże się konieczność zaprzestania na kilka dni przed wizytą ewentualnego leczenia preparatami przeciwhistaminowymi oraz lekami o właściwościach immunosupresyjnych. Szczegółowe badanie fizykalne może również ujawnić patologie pomagające właściwie ukierunkować proces diagnostyki przyczyn przewlekłych pokrzywek. Bardzo jaskrawym przykładem mogą być tutaj (5):

- powiększenie gruczołu tarczowego – sugerujące proces autoimmunologiczny lub zaburzenia hormonalne
- powiększenie węzłów chłonnych i/lub narządów mięszowych – sugerujące zespół limfo- lub mieloproliferacyjny
- zaburzenia dotyczące stawów, nerek, OUN, skóry lub błon śluzowych – nasuwające podejrzenie układowych chorób tkanki łącznej.

Kolejne etapy postępowania diagnostycznego zależą będą od podejrzewanej etiologii dolegliwości wynikającej z danych uzyskanych przede wszystkim podczas badania podmiotowego. Zalecane aktualnie (3) badania rutynowe i uzupełniające w przypadku podejrzenia danego typu i mechanizmu pokrzywki przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 2** Jednostki chorobowe

zaliczane wcześniej do pokrzywek oraz zespoły chorobowe, w skład których wchodzi objawy pokrzywkowe (3)

Choroby zaliczane wcześniej do pokrzywek
Pokrzywka barwnikowa (mastocytoza)
Pokrzywkowe zapalenie naczyń
Rodzinna pokrzywka z zimna (zapalenie naczyń)
Obrzęk naczynioruchowy niehistaminergiczny (np. dziedziczny)
Zespoły chorobowe, w skład których wchodzi objawy pokrzywkowe
Zespół Muckle'a i Wellsa
zespół Schnitzlera
zespół Gleicha
zespół Wella

## Leczenie pokrzywek

Złożona etiologia oraz mechanizmy patogenetyczne pokrzywek uzasadniają trzy kierunki podejścia terapeutycznego, które powinny być zastosowane u każdego pacjenta. Kierunki te obejmują:

- unikanie czynników wyzwalających objawy oraz leczenie chorób stanowiących przyczynę pokrzywki
- hamowanie uwalniania mediatorów z komórek tucznych
- hamowanie efektów działania mediatorów komórek tucznych w tkankach docelowych.

**Tabela 3** Badania zalecane w diagnostyce poszczególnych typów pokrzywek (wg EAACI/ GA2LEN/EDF (3))

Grupa	podgrupa	Badania rutynowe	Badania uzupełniające
Pokrzywka spontaniczna	Pokrzywka ostra	Żadne (z wyjątkiem uzasadnionego podejrzenia nadwrażliwości natychmiastowej typu I)	Żadne (z wyjątkiem uzasadnionego podejrzenia nadwrażliwości natychmiastowej typu I)
	Pokrzywka przewlekła	Rozmaz leukocytów, OB., CRP, zaprzestanie stosowania podejrzewanych leków (np. NLPZ, IKA)	Badania w kierunku: <ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcji (np. H. pylori)</li> <li>• nadwrażliwości typu I</li> <li>• autoprzeciwciał</li> <li>• zaburzeń hormonalnych tarczycy</li> </ul>

			Testy fizyczne
			Dieta eliminacyjna
Pokrzywki fizyczne	Pokrzywka kontaktowa z zimna	Prowokacja bodźcem termicznym (kostka lodu, zimna woda, zimny wiatr)	Rozmaz leukocytów, OB., CRP, krioglobuliny, wykluczenie infekcji i innych chorób
	Opóźniona pokrzywka z ucisku	Test uciskowy (0,2-1,5 kg/cm <sup>2</sup> przez 10-20 min.)	Żadne
	Pokrzywka kontaktowa z gorąca	Test prowokacyjny z bodźcem termicznym (gorąca woda)	Żadne
	Pokrzywka słoneczna	Ekspozycja na światło UV i światło widzialne o różnych długościach fali	Wykluczyć inne fotodermatozy
	Dermografizm (urticaria factitia)	Wywołanie dermografizmu	Rozmaz leukocytów, OB, CRP
Inne pokrzywki	Pokrzywka wodna	Mokre ubrania w temp. ciała noszone przez 20 min	Żadne
	Pokrzywka cholinergiczna	Prowokacja wysiłkiem lub gorącą kąpielą	Żadne
	Pokrzywka kontaktowa	Test płatkowy z odczytem po 20 min	Żadne
	Pokrzywka/anafilaksja indukowana wysiłkiem	Test wysiłkowy, poprzedzony bądź nie spożyciem pokarmu ( w zależności od danych z wywiadu)	Żadne

Unikanie czynników wyzwalających objawy jest oczywiście działaniem najskuteczniejszym, lecz niestety trudnym do zastosowania u większości chorych, głównie ze względu na niedokładną lub niemożliwą do przeprowadzenia identyfikację czynnika etiologicznego. Mimo to, można z sukcesem zastosować to podejście u pacjentów z pokrzywką, w patogenezie której kluczową rolę dogrywają IgE, jak również u chorych na pokrzywki fizyczne. W przypadku pokrzywek przewlekłych towarzyszących infekcjom (np. H. pylori), infestacjom pasożytniczym czy też chorobom nowotworowym, skuteczne leczenie tych schorzeń może znacznie złagodzić objawy przewlekłej pokrzywki.

Obecnie najczęściej stosowanymi lekami hamującymi uwalnianie mediatorów z komórek tucznych są glikokortykosteroidy (GKS) (6). Niestety, dawki zapewniające takie działanie są wysokie i ze względu na ryzyko działań ubocznych nie mogą być stosowane przewlekłe. W pokrzywkach ostrych zastosowanie krótkich wstawek z ogólnych GKS może zredukować natężenie i czas trwania objawów (7). Obserwacje te nie zostały jednak potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych. W badaniach takich potwierdzono natomiast skuteczność połączenia cyklosporyny A (CsA) i blokera receptora H1. Podobnie jednak, jak w przypadku GKS, CsA nie może być stosowana w długotrwałej terapii pokrzywki ze względu na potencjalne efekty uboczne (8). Zaobserwowano również

pozytywny efekt fototerapii UVA i UVB w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi przez okres 1-3 miesięcy u chorych na pokrzywkę przewlekłą (9). W pewnych rodzajach pokrzywek, takich jak pokrzywka z zimna, cholinergiczna i słoneczna, można próbować indukować tolerancję na bodźce wywołujące objawy.

**Leczenie objawów pokrzywki na poziomie narządu docelowego stało się możliwe po wprowadzeniu do leczenia w latach 50. ubiegłego wieku leków przeciwhistaminowych. W późniejszych latach wprowadzenie leków pozbawionych działania sedatywnego (szczególnie loratadyny i feksofenadyny) pozwoliło na znaczne polepszenie jakości życia chorych na pokrzywkę. Leki przeciwhistaminowe nowej generacji mają także działanie przeciwzapalne. Ujawnia się ono zwłaszcza, gdy stosowane są one w znacznie większych niż standardowo zalecane przy innych chorobach alergicznych dawkach (10,11).**

**Tabela 4** Leki stanowiące opcje terapeutyczne u pacjentów z różnymi typami pokrzywki (6)

Typ pokrzywki	Leczenie standardowe	Leczenie II rzutu	uwagi
Ostra	Loratadyna Cetyryzyna	Prednizon 2x20 mg przez 4 dni Prednizolon 50 mg/d przez 3 dni Blokier H2 pojedyncza dawka lub standardowa dawka przez 5 dni	
Przewlekła	Azelastyna Cetyryzyna Desloratadyna Ebastyna Feksofenadyna Lewocetyryzyna Loratadyna Mizolastyna	Połączenia lekowe: Blokier H1 + CsA Blokier H1 + montelukast Blokier H1 + bloker H2 (cymetydyna) Monoterapia Ketotyfen Hydroksychlorochina Dapson (nie ma RCT) Sulfasalazyna (nie ma RCT) Metotreksat (nie ma RCT) Gks (nie ma RCT) Inne opcje Warfaryna, interferon, plazmafereza, immunoglobuliny, azatypiryna, nifedypina, fototerapia	W razie konieczności można zwiększyć dawkę blokerów H1 do 4-krotności dawki standardowo zalecanej
Pokrzywki fizykalne			
Dermografizm	Rozważ możliwość unikania czynnika wyzwalającego Cetyryzyna	Ketotyfen	
Opóźniona pokrzywka z ucisku	Cetyryzyna i inne H1-blokery w wysokich dawkach	Montelukast + loratadyna Prednizon 40f 20 mg Dapson (nie ma RCT) Klobetazol maść Metotreksat (bez RCT)	
Pokrzywka z zimna	Loratadyna	Sulfasalazyna (bez RCT) Penicylina i.m/p.o. (bez RCT) Diksykylina p.o. (bez RCT)	

Pokrzywka słoneczna	Cetyryzyna Mizolastyna Desloratadyna	Indukcja tolerancji na bodziec Cyproheptadyna Ketotyfen Montelukast	
	Cetyryzyna Feksofenadyna Loratadyna	Indukcja tolerancji CsA Plazmafereza (+/- PUVA) IVIG Hydroksychlorochina	
Pokrzywka cholinergiczna	Cetyryzyna	Indukcja tolerancji wysiłku Ketotyfen Danazol	W razie konieczności zwiększanie dawki cetyryzyny

Opisano przypadek znacznego niezamierzonego przedawkowania leku przeciwhistaminowego (50-krotne przekroczenie zalecanej dawki u 18-miesięcznego chłopca), które nie spowodowało poważnych działań niepożądanych (12). Dalszy postęp w zakresie bezpieczeństwa leczenia pokrzywek dokonał się po wprowadzeniu do rutynowej terapii leków przeciwhistaminowych nazywanych niekiedy lekami III generacji: lewocetyryzyny i desloratadyny, które nie są metabolizowane przy udziale cytochromu P450. Zmniejszono w ten sposób znacznie ryzyko niepożądanych działań ubocznych w przypadku konieczności stosowania u pacjenta z pokrzywką antybiotyków makrolidowych bądź azolowych leków przeciwgrzybiczych.

Pomimo stosowania leków przeciwhistaminowych w nawet 4-krotnie większych niż standardowo zalecane dawkach, problem terapeutyczny może stwarzać grupa pacjentów nieodpowiadających na powyższe leczenie. Wciąż prowadzone są badania, w tym randomizowane badania pod kontrolą placebo (RCT – randomised controlled trials) nad takimi połączeniami lekowymi, jak:

- bloker receptora H1 z blokerem receptora H2
- bloker receptora H1 z lekiem antyleukotrienowym

Ponadto opublikowana badania ( o różnym stopniu klinicznej wiarygodności) ze stosowanymi w monoterapii pokrzywek takimi lekami, jak: ketotifen, montelukast, warfaryna i hydroksychlorochina. Dysponujemy także niewielką ilością danych na temat skuteczności oksatomidu, doksepiny i nifedypiny w leczeniu przewlekłych pokrzywek. Poza tym , pojedyncze niekontrolowane badania kliniczne dotyczyły skuteczności dapsonu, sulfasalazyny, interferonu, plazmaferezy oraz preparatów immunoglobulinowych.

**Z drugiej strony, dysponujemy wynikami wiarygodnych, kontrolowanych badań klinicznych, które jednoznacznie stwierdzają nieskuteczność niektórych schematów terapeutycznych u pacjentów z przewlekłymi pokrzywkami. Dotyczą one następujących leków:**

- kwasu transeksamowego i kromoglikanu dwusodowego w pokrzywce przewlekłej
- nifedypiny w dermatografizmie
- kolchicyny i indometacyny w opóźnionej pokrywce z ucisku

W tabeli 4 zebrano leki, które mogą stanowić opcje terapeutyczne u pacjentów z różnymi typami pokrzywki (6).

Podsumowując, pokrzywki zarówno ze względu na swoje rozpowszechnienie, jak i różnorodność obrazu klinicznego stanowią poważny problem diagnostyczno-terapeutyczny także w warunkach codziennej, niespecjalistycznej praktyki. W celu optymalizacji leczenia konieczna jest ścisła współpraca lekarza z pacjentem, każdy zaś pacjent wymaga indywidualnego podejścia i wyboru terapii jak najlepszej z punktu widzenia bezpieczeństwa i skuteczności. Coraz większa liczba środków terapeutycznych oraz ogłaszane wyniki nowych badań spełniających wysokie standardy wiarygodności z roku na rok znacznie ułatwiają realizację takich zamierzeń.

Piśmiennictwo ze str. 13: 1 Zuberbier T. Urticaria. Allergy 2003;58:1224-34. 2 ACAAI Practice Parameter. Part 1: Acute urticaria/angioedema. Ann Allergy Asthma Immunology 2000;85:525-31. 3 Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2006;61:316-20. 4 Aoki T et al. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. J Dermatol 1994;21:73-7. 5 Casale TB et al. Guide to physical urticarias. J Allergy Clin Immunol 1988;82:758-63. 6 Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. Allergy 2006;61:321-31. 7 Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Czarnetzki B M. Acute urticaria – clinical aspects and therapeutical responsiveness. Acta Derm Venereol (Stockh) 1996; 76: 295– 297. 8 Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed P T et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. Br J Dermatol 2000; 143: 365– 372. 9 Olafsson JH, Larko O, Roupe G, Granerus G, Bengtsson U. Treatment of chronic urticaria with PUVA or UVA plus placebo: a double-blind study. Acta Dermatol Res 1986; 278: 228– 231. 10 Zuberbier T, Münzberger CH, Hausteiner U, Trippas E, Mariz SD, Czarnetzki B M. Double-blind crossover study of high dose cetirizine in cholinergic urticaria. Dermatology 1996; 193: 324– 327. 11 Kontou-Fili K, Maniakatou G, Demaka P, Paleologos G. Therapeutic effect of cetirizine 2HCl in delayed pressure urticaria. Health Sci Rev 1989; 3: 23– 25. 12 Ridout SM, Tariq SM. Cetirizine overdose in a young child. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 860– 861

## część II Obrzęk naczyniowo-ruchowy

### Part II – angioedema

Obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych (1). Jego cechy kliniczne obejmują (2):

- szybkie narastanie i znaczne nasilenie
- częste występowanie bolesności w obrębie zmian
- częste zajęcie błon śluzowych
- wolniejsze niż w przypadku błębi pokrzywkowych ustępowanie (do 72 godzin)

### U 40-50% chorych obrzęk naczynioruchowy współistnieje z pokrzywką (1).

Obrzęk naczynioruchowy towarzyszący pokrzywce może mieć – podobnie jak pokrzywka – tło alergiczne i niealergiczne. Alergiczny obrzęk naczynioruchowy może być wywołany przez leki (penicylinę, sulfonamidy), pokarmy i jady owadów. Z kolei towarzyszący pokrzywce obrzęk o etiologii niealergicznej może być wywołany zastosowaniem NLPZ, radiologicznych środków kontrastowych, bodźcami fizycznymi (wibracje, niska temperatura, światło słoneczne). Może występować on także w przebiegu zespołu hipereozynofilowego oraz mieć charakter idiopatyczny (1).

Obrzęk naczynioruchowy izolowany może mieć charakter wrodzony lub nabyty.

W przypadku obrzęku wrodzonego (HAE) możemy mieć do czynienia z:

- zmniejszeniem stężenia C1 inhibitora uwarunkowanym mutacją na chromosomie 11 (HAE typu I)
- zmniejszeniem aktywności inhibitora C1 przy prawidłowym stężeniu (HAE typ II)
- obrzękiem zależnym od estrogenów (HAE typ III) – o charakterze dziedzicznym, występujący po zastosowaniu doustnej antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej.

Zmniejszenie stężenia inhibitora C1 stanowi także istotę nabytego obrzęku

**Tabela 1** Nowe leki stosowane eksperymentalnie w leczeniu HAE (12)

produkt	Pochodzenie	Rodzaj terapii	Droga podania	wskazania
---------	-------------	----------------	---------------	-----------



naczynioruchowego (AAE). W typie I AAE obserwujemy zmniejszenie stężenia C1 inhibitora w przebiegu chorób układowych lub zespołów limfoproliferacyjnych, natomiast w AAE typu II zmniejszenie stężenia inhibitora C1 esterazy jest spowodowane działaniem

rhC1-INH	Białko rekombinowane	Suplementacja	i.v.	Zaostrzenie
Dx-88 (ecallantide)	Małe białko rekombinowane	Inhibitor enzymu	s.c.	Zaostrzenie
Icatibant	Peptyd syntetyczny	Antagonista receptora	s.c.	Zaostrzenie

autoprzeciwciał przeciw temu związkowi. Obrzęk naczynioruchowy nabyty może też stanowić powikłanie przewlekłego stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny. W tym przypadku jest on spowodowany zwiększeniem stężenia bradykininy wskutek zahamowania jej inaktywacji przez inhibitor ACE.

Różnorodność przyczyn oraz heterogenność obrazu klinicznego obrzęku naczynioruchowego nietowarzyszącego pokrzywce sprawiają, że pacjenci prezentujący takie objawy powinni być poddani szeroko zakrojonej i dokładnie zaplanowanej diagnostyce.

Szczególnie istotne jest uzyskanie z wywiadu dokładnych informacji na temat przypadków podobnych dolegliwości wśród członków rodziny, co może pomóc ukierunkować diagnostykę w kierunku wrodzonych przyczyn choroby.

**Ponadto w trakcie wywiadu należy w miarę możliwości uzyskać informację na temat narażenia pacjenta na inne potencjalne czynniki sprawcze (3):**

- **leki – szczególnie inhibitory ACE (4)**
- **czynniki obecne w środowisku pracy (szczególnie lateks) (5)**
- **użądlenia owadów**
- **bodźce fizyczne (np. obrzęk towarzyszący ekspozycji na zimne powietrze) (6)**
- **wysiłek**
- **bodźce uciskowe powodujące obrzęk obrębie stóp podczas chodzenia lub biegania**
- **pokarmy**

Epizody izolowanego obrzęku naczynioruchowego mogą nasuwać podejrzenie niedoboru inhibitora C1 esterazy, który może być dziedziczony jako cecha autosomalna dominująca lub mieć charakter nabyty. AE spowodowany niedoborem C1 inhibitora bardzo często objawia się klinicznie jako ostry ograniczony epizod obrzękowy w bezpośrednim następstwie urazu danej okolicy, na przykład po zabiegach dentystycznych. Nietypowym objawem AE może być napadowy ból brzucha, który najprawdopodobniej jest skutkiem typowych dla obrzęku zmian w obrębie naczyń jelit (7).

## Diagnostyka laboratoryjna

Oprócz oznaczania stężeń C1 inhibitora, w diagnostyce przyczyn AE oznacza się inne składniki układu dopełniacza: C2 i C4. Uważa się, że stężenie składnika C4 może być oznaczane w ramach badań przesiewowych u pacjentów z przewlekłą postacią choroby. Stężenia C4 są zazwyczaj obniżone zarówno w okresach objawowych, jak i bezobjawowych, podczas, gdy stężenia składnika C2 ulegają zmniejszeniu tylko podczas epizodów obrzękowych (8). W przypadku stwierdzenia obniżonego stężenia C4,

kolejnym krokiem winno być oznaczenie poziomu inhibitora C1 esterazy. Jeśli z kolei i to badanie nie wykaże odchylenia od normy – należy wykonać testy czynnościowe. Konieczność taka wynika z faktu, że 15% pacjentów z HAE ma normalne stężenia C1 inhibitora w surowicy, zaś defekt możliwy jest do wykazania jedynie na poziomie czynnościowym – AAE typ II (9). Przewlekły nawracający AE skojarzony z niedoborem inhibitora C1 esterazy może współistnieć też z zespołem limfoproliferacyjnym bądź z układową chorobą tkanki łącznej (8). Szczególnie silne podejrzenie przebiegającej skrycie choroby nowotworowej układu limfatycznego nasuwa stwierdzenie obniżonych stężeń składnika dopełniacza C1q, C4 wraz z obniżonym stężeniem C1 inhibitora. Z kolei podejrzenie układowej choroby tkanki łącznej powinno nasuwać się po stwierdzeniu obecności autoprzeciwciała przeciw C1q i/lub autoprzeciwciała przeciw inhibitorowi C1 esterazy (10). Przeciwciała przeciw C1q występują także u niektórych pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (11). Wybór wykonywanych w dalszej części procesu diagnostycznego badań laboratoryjnych powinien być – podobnie jak w przypadku pokrzywki – podyktowany podejrzeniami odnośnie potencjalnych czynników sprawczych wysuniętymi na podstawie danych uzyskanych w badaniu podmiotowym.

### **Rozważać można wykonanie następujących badań:**

- **testy skórne**
- **badanie swoistych IgE w surowicy**
- **badania prowokacyjne z bodźcami fizycznymi**
- **badania w kierunku przewlekłego procesu zapalnego (CRP, OB)**
- **badania przesiewowe w kierunku najprawdopodobniejszych przewlekłych infekcji (HBV, HCV, EBV, HIV)**
- **badanie stolca w celu wykluczenia infekcji pasożytniczej**
- **badanie wycinków lub zeszkobin skóry w kierunku zakażenia grzybiczego**
- **dokładne zbadanie roli przyjmowanych leków w patogenezie objawów obrzękowych; nie dysponujemy wiarygodnymi metodami badan in vitro, aby potwierdzić lekowa etiologię zaburzeń; w przypadku konieczności dokładnego ustalenia roli danego leku w patogenezie objawów (np. ze względu na konieczność jego przewlekłego przyjmowania) można przeprowadzić próbę prowokacyjną metodą podwójnie ślepią pod kontrolą placebo – próba taka powinna być poprzedzona odstawieniem leku niezbędnym do jego całkowitego metabolizmu**
- **badanie w kierunku przeciwciał anty-TPO**
- **oznaczenie panelu przeciwciał przeciwjądrowych**
- **test skórnym z surowicą autologiczną (ASST); dodatni wynik takiego testu sugeruje obecność w surowicy autoprzeciwciał przeciw IgE i receptorom IgE;**

Według opinii niektórych klinicystów, ostatnio obserwuje się zwiększoną częstość występowania autoprzeciwciał przeciwtrazycyocowych (anty-TG i anty-TPO) oraz przeciwciał przeciwko receptorowi IgE o wysokim powinowactwie FcεpsilonR1. Wykonanie ich oznaczeń wydaje się więc uzasadnione, gdy wstępne rutynowe badania biochemiczne i serologiczne nie przybliżą nas do określenia przyczyny nawracających dolegliwości obrzękowych.

### **Leczenie obrzęku naczynioruchowego**

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów AE różni się w zależności od tego, czy jest to obrzęk o etiologii alergicznej i powiązany z pokrzywką, czy też mamy do czynienia

z postacią dziedziczną. W przypadku obrzęku powstającego w mechanizmie reakcji nadwrażliwości typu I oraz w obrzęku spowodowanym przyjęciem NLPZ postępowanie – zarówno w postaci ostrej, jak i przewlekłej - nie różni się od tego, jakie wdrażamy u pacjentów prezentujących wyłącznie objawy pokrzywki (1).

W każdym przypadku rozpoznania obrzęku naczynioruchowego nabytego należy wykonać szczegółową diagnostykę / również w celu wykluczenia tła nowotworowego, przewlekłych procesów zapalnych, zaburzeń endokrynologicznych czy powikłań polekowych/ ponieważ w tych przypadkach leczenie obrzęków naczynioruchowych to przede wszystkim leczenie choroby podstawowej.

Istnieje kilka leków, które stosowane są z powodzeniem od wielu lat w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE). Mogą one być stosowane w celu profilaktyki objawów (pochodne androgenów, leki antyfibrynolityczne) oraz jako suplementacja obecnego w zmniejszonej ilości lub nieaktywnego C1 inhibitora (12). Koncentrat inhibitora C1 esterazy jest lekiem z wyboru w przypadku zagrażającego życiu obrzęku krtani oraz lekiem do rozważenia w przypadku ciężkiego obrzęku ściany jelita (1). W przypadku niedostępności uzyskiwanego z osocza koncentratu C1 inhibitora podać można 400 ml świeżo mrożonego osocza. Koncentrat C1 inhibitora stosowany jest od ponad 20 lat i charakteryzuje się dużą skutecznością i bezpieczeństwem. Zebrane dotychczas doświadczenia w jego zastosowaniu nie wykazały przypadków przeniesienia infekcji podczas przetaczania pasteryzowanego koncentratu inhibitora C1 (13). Koncentrat C1 inhibitora może być też stosowany zapobiegawczo (np. przed zabiegiem stomatologicznym), natomiast w przypadku obrzęków nawracających pomimo przewlekłego stosowania preparatów androgenowych lub kwasu transeksamowego należy rozważyć regularne przewlekłe podawanie C1 inhibitora 2 razy w tygodniu.

**Aktualnie prowadzone są badania nad kilkoma nowymi związkami o potencjalnym działaniu terapeutycznym w HAE (tabela 1). Są to:**

- **osoczowy inhibitor kalikreiny Dx-88 (ecallantide)**
- **antagonista receptora bradykininowego B2 (Icatibant)**
- **rekombinowany ludzki C1 inhibitor**

Inhibitor kalikreiny Dx-88 przebadany został, jak dotąd, w 4 badaniach klinicznych (EDEMA 0,1,2 i 3), a piąte badanie (EDEMA 4) jest planowane. Wyniki badania EDEMA 2 (14) zaprezentowane w 2006 roku wskazują na dużą skuteczność Dx-88 w leczeniu ataków obrzęku naczynioruchowego. Było to badanie fazy II przeprowadzone na 77 pacjentach, natomiast badany preparat został zastosowany podczas 215 incydentów zaostrzeń choroby. W badaniach EDEMA 0,1 i 2 lek podawano drogą dożylną lub podskórną i zaobserwowano niewiele ogólnych działań niepożądanych: nieżyt nosa, nudności, zaczerwienienie skóry oraz 1 przypadek reakcji anafilaktycznej (12). Skuteczność Dx-88 wykazano także w zakończonym niedawno badaniu fazy III EDEMA 3 (15). W badaniu tym wzięło udział 72 pacjentów, a głównym punktem końcowym było nasilenie objawów (treatment outcome score) w 4. godzinie po podaniu leku. Zaobserwowano skuteczność Dx-88 w redukcji natężenia objawów klinicznych w porównaniu z placebo ( $p=0,021$ ).

Icatibant – silny antagonista receptora bradykininowego B2 stosowany był w leczeniu schorzeń, w patogenezie których istotną rolę odgrywa bradykinina. Aktualnie trwają badania nad skutecznością Icatibantu w HAE. W badaniu otwartym (16) u 15 pacjentów zastosowano Icatibant podczas leczenia łącznie 20 zaostrzeń AE. Leczenie takie istotnie skróciło czas trwania objawów zaostrzenia w porównaniu z podobnymi incydentami u pacjentów niepoddanych leczeniu Icatibantem. Podczas kongresu Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii we wrześniu 2006 roku zaprezentowano wyniki dwóch badań fazy III (FAST-1 i FAST-2) (12). Badanie FAST-1 było badaniem pod

kontrolą placebo, a badanie FAST-2 zakładało porównanie skuteczności Icatibantu ze stosowanym obecnie jako jedna z możliwości rutynowej terapii kwasem transeksamowym. W badaniu FAST-2 z udziałem 74 pacjentów osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim było skrócenie czasu ustępowania objawów, w porównaniu z grupą kontrolną. Pierwszorzędowego punktu końcowego nie osiągnięto w badaniu FAST-1. Na szczególną uwagę zasługują dane wskazujące na istotną klinicznie skuteczność Icatibantu w skróceniu czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów w przypadku zagrażającego życiu obrzęku krtani. Średni czas do rozpoczęcia ustępowania objawów wynosił według pacjentów 1 godz. (FAST-2) i 0,6 godz. (FAST-1), a w ocenie lekarza odpowiednio 0,7 i 0,8 godz.

Jednym z najnowszych osiągnięć w badaniach nad metodami leczenia HAE jest opracowanie metody produkcji rekombinowanego ludzkiego C1 inhibitora (rhC1-INH) z mleka transgenicznych królików. DNA tych królików zawiera dodatkową swoistą dla mleka krowiego sekwencję promotorową ( $\alpha$ -S1 kazeina) powiązana czynnościowo z genem kodującym ludzi C1 inhibitor. Pozwala to na produkcję rhC1-INH, które obecnie jest w ich mleku w stężeniu 12 g/l. Wykazano zadowalający profil bezpieczeństwa oraz aktywności biologicznej w badaniach fazy I (17). Wykazana została także skuteczność kliniczna rhC1-INH w badaniu otwartym, w którym zaobserwowano szybsze ustępowanie objawów obrzękowych w porównaniu z epizodami nieleczonymi (18). Obecnie prowadzone są dalsze badania skuteczności rhC1-INH w HAE. Są to badania zarówno otwarte, jak i prowadzone metodą podwójnie ślepej próby pod kontrolą placebo. W jednym z nich zaobserwowano początek ustępowania objawów w ciągu 15 minut do 2 godzin od zastosowania leku, z ustępowaniem objawów w ciągu 12 godzin. Nie zaobserwowano także – jak dotąd – istotnych działań niepożądanych ani wytworzenia przeciwciał przeciw rhC1-INH (12).

Prowadzone nad nowymi lekami badania i wynikające z nich wstępne wnioski pozwalają przypuszczać, że w nadchodzących latach będziemy świadkami istotnych zmian w leczeniu i profilaktyce objawów obrzęku naczynioruchowego.

Piśmiennictwo ze str. 15: 1 Nowicki R. Obrzęk naczynioruchowy. W: Szczeklik A (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006;1857-60. 2 Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224-34. 3 ACAAI Practice Parameter. Part II: Chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunology* 2000;85:532-44. 4 Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *JAMA* 1997;278:232-233. 5 Sussman GL, Tarlo S, Dolovich J. The spectrum of IgE-mediated responses to latex. *JAMA* 1991;265: 2844-2847. 6 Wanderer AA. The spectrum of cold urticaria. In: Charlesworth EN, ed. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1995;15:701-723. 7 Hara T, Shiotani A, Matsunaka H, et al. Hereditary angioedema with gastrointestinal involvement: endoscopic appearance. *Endoscopy* 1999;31: 322-324. 8 Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al, eds. *Allergy, principles and 5th edition* 1998;1113-1114. 9 Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996;334: 1630-1634. 10 Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, et al. Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. *Immunobiology* 1998;199:366-376. 11 Hasely LA, Wisniewski JJ, Denburg MR, et al. Antibodies to C1q in SLE: characteristics and relation to Fc gamma RIIA alleles. *Kidney Int* 1997;52:1375-1380. 12 Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Lambertenghi Dell'illiers D. Established and new treatments for hereditary angioedema. *Mol Immunol* 2007;44:3858-61. 13 De Serres J., Groner A., Lindner J., Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert((R)) P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apheresis Sci.*, 2003;29:247-54. 14 Lumry W., Ritchie B., Beck T., Morrison J., Interim results of EDEMA2, a multicenter, open-label, repeat-dosing study of intravenous and subcutaneous administration of ecallantide (DX-88) in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S179. 15 <http://www.dyax.com/clinical/hereditaryang.html> (dostęp 09.12.2007) 16 Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-1503. 17 van Doorn M.B, Burggraaf J, van Dam T, et al. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:876-83. 18 Nuijens J, Verdonk R, Van Doorn M, et al. Clinical studies of recombinant human C1 inhibitor in subjects with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: S202

Zamknij

Drukuj