

Różnorodne przyczyny obrzęku naczyń ruchowego z niedoboru inhibitora C-1 esterazy

– implikacje diagnostyczne i terapeutyczne

Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych Geriatrii i
Alergologii
AM we Wrocławiu

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.
dr hab. med.
Bernard Panaszek

D I A G N O S T Y K A

Diverse causes of C-1 inhibitor deficiency angioedema – diagnostic and therapeutic implications

S U M M A R Y

C-1 inhibitor (C-1 INH) is the pivotal enzyme stabilizing kinin system, substantially determining also coagulation and fibrinolytic system. In case of C1-INH deficiency or dysfunction, and excessive bradykinin production uncontrolled activation of complement system with releasing anaphylatoxins C3a and C5a which are very active in enhancing permeability of vessels exists. Destabilization of kinin, coagulation and complement system causes disturbances in circulation of small skin vessels observed as angioedema. Angioedema arising from C1-INH deficiency is usually associated with primary hereditary disorder conditioned by genes among family members. It must be emphasized however, that exist many causes of acquired not genetically based C1-INH deficiency which could be found in neoplastic especially blood diseases (B-cell lymphoma), but also in solid carcinoma and connective tissue disorders (systemic lupus erythematosus). In therapy of acquired, symptomatic forms of C1-INH deficiency mainly improvement of primary disease should be taken into consideration, but case-individual treatment may be necessary in these types of angioedema.

Inhibitor C1 esterazy (C1-INH) stanowi podstawowy enzym stabilizujący układ kininotwórczy, w istotny sposób wpływa również na funkcje układu krzepnięcia oraz fibrynolitycznego (plazmina). W przypadku niedoboru lub dysfunkcji C1-INH i wzrostu stężenia bradykininy następuje niekontrolowane pobudzenie kaskady dopełniacza, której efektem jest pojawienie się w krwiobiegu, między innymi, bardzo aktywnych anafilatoksyn (C3a, C5a), zwiększających przepuszczalność naczyń. Destabilizacja układu kininotwórczego, krzepnięcia oraz dopełniacza powoduje zaburzenia w mikrokrążeniu skóry i tkanki podskórnej, skutkujące obrzękiem. Obrzęk naczyń ruchowy z niedoboru C1-INH, najczęściej kojarzy się z wrodzoną pierwotną patologią, występującą rodzinnie. Należy jednak podkreślić, że istnieje wiele przyczyn nabytego, nie uwarunkowanego genetycznie niedoboru C1-INH, który może pojawić się w chorobach nowotworowych, głównie

krwi (nieziarnicze chłoniaki B-komórkowe) i innych (rak lity), oraz chorobach tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty trzewny). W terapii nabytych, objawowych, postaci niedoboru inhibitora należy zwrócić uwagę przede wszystkim na leczenie choroby podstawowej, ale niezbędna jest również indywidualizacja leczenia w tych odmianach obrzęku naczynioruchowego.

Panaszek B.: Tytuł. Różnorodne przyczyny obrzęku naczynioruchowego z niedoboru inhibitora C-1 esterazy – implikacje diagnostyczne i terapeutyczne. *Alergia*, 2011, 1: 11-14

Inhibitor C-1 esterazy (C1-INH) stanowi podstawowy enzym stabilizujący układ kininotwórczy, w istotny sposób wpływa również na funkcje układu krzepnięcia oraz fibrynolitycznego (plazmina) [1]. Aktywność tych układów jest ściśle powiązana, stąd wywodzi się samopobudzający mechanizm, który powoduje zaburzenia w mikrokrażeniu skóry i tkanki podskórnej oraz błon śluzowych, skutkujące obrzękiem (Rys. 1). Najczęściej obserwuje się zmiany skórne, które pojawiają się po urazie lub nacięciu powłok ciała w czasie zabiegu chirurgicznego, kiedy dochodzi do aktywacji układu krzepnięcia poprzez czynniki związane z tromboplastynę tkankową lub czynnikiem Hagemana (XII).

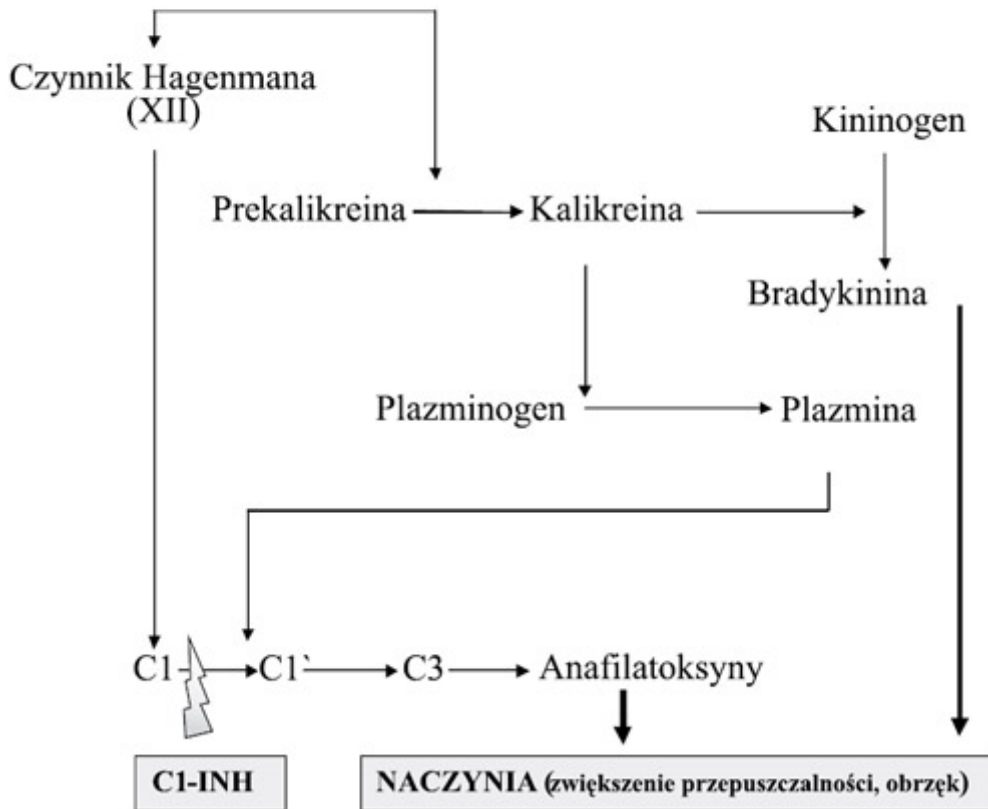
Obrzęk może wystąpić również po ekstrakcji zęba lub samoistnie w zakresie krtani, tchawicy oraz dużych oskrzeli i ściany jelit, powodując dramatycznie przebiegające objawy niedrożności dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego [2].

Wszystkie zmiany wewnątrznaczyniowe, pojawiające się w wyniku uszkodzenia naczyń krwionośnych w chorobach ogólnoustrojowych, aktywują na komórkach śródbłonna czynniki powierzchniowe, głównie czynnik XII (Hagemana), który transformuje prekalikreinę do kalikreiny, która z kolei przekształca kininogen w bradykininę, główny mediator tego typu obrzęku naczynioruchowego [1]. Wiele danych opublikowanych w licznych doniesieniach naukowych wskazuje na ścisły patologiczny związek między przewlekłymi reakcjami immunologicznymi, a aktywacją układu krzepnięcia krwi. Od szeregu lat zwraca się również uwagę na przeciwciała kardiolipidowe, które mogą być nie tylko markerami procesów zakrzepowych naczyń żylnych i tętniczych w chorobach autoimmunologicznych, ale posiadają również właściwości stymulowania układu krzepnięcia z następowym tworzeniem się zakrzepów wewnątrznaczyniowych [3].

Ponadto, bez względu na kondycję naczyń krwionośnych, niedobór C1-INH wywołuje autoaktywację czynnika Hagemana, potęgując nadmierną produkcję bradykininy i nasilając działanie obrzękowe tej bioaminy [4].

1
RYC.

Rola układu krzepnięcia, układu kininotwórczego, dopełniacza i fibrynolitycznego w patogenezie obrzęku naczynioruchowego. Niedobór oraz dysfunkcja C1-INH pierwotna albo wtórna (objawowa) powoduje niekontrolowaną aktywację układu dopełniacza. W efekcie destabilizacji ulegają wszystkie układy w patomechanizmie błędnego koła..



W przypadku niedoboru lub dysfunkcji C1-INH i wzrost stężenia bradykininy następuje niekontrolowane pobudzenie kaskady dopełniacza, którego efektem jest pojawienie się w krwiobiegu, między innymi, bardzo aktywnych anafilatoksyn (C3a, C5a), zwiększających przepuszczalność naczyń. Interesujące wydaje się także stwierdzenie, że C1-INH jest substratem do powstania enzymów w mechanizmie rozszczepienia, które ograniczają jego aktywność, tak więc niedobór inhibitora potęguje tę patologię [5],

Podział obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1-INH

Obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH, najczęściej kojarzy się z uwarunkowaną genetycznie (rodziną) pierwotną patologią autosomalnie dominującą typu 1. (obniżenie stężenia inhibitora) lub typu 2., w którym obserwuje się dysfunkcję inhibitora, kiedy jego stężenie może być prawidłowe, a nawet podwyższone. W takich przypadkach nazywa się go wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (hereditary angioedema – HAE) [4]

Należy jednak podkreślić, że istnieje wiele przyczyn nabytego, nie uwarunkowanego genetycznie niedoboru C1-INH.

Ta forma patologii obejmuje również dwie, zróżnicowane pod względem patomechanizmu postaci.

- W pierwszej postaci obserwuje się zwiększoną degradację i konsumpcję C1-INH, co powoduje jego względny niedobór, skutkujący obrzękiem.
- W drugiej postaci obserwuje się zablokowanie C1-INH na drodze reakcji autoimmunologicznej za pomocą przeciwciał IgG skierowanych dokładnie przeciwko

inhibitorowi, przy czym nie stwierdza się rodzinnego występowania tej patologii (Rys. 2).

Przyczyny wtórnego niedoboru C1-INH

Niedobór inhibitora, charakterystyczny dla pierwszej postaci nabytego niedoboru C1-INH stwierdza się w chorobach nowotworowych, głównie krwi, najczęściej w grupie nieziarniczych chłoniaków B - komórkowych (białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak plazmocytowy, chłoniak limfoplazmocytowy – makroglobulinemia Waldenstöma), rzadko w grupie nieziarniczych chłoniaków typu T – komórkowych. Nierzadko niedobór C1-INH towarzyszy innym gammopatiom , między innymi krioglobulinemii (monoklonalna, mieszana, poliklonalna), które często pojawiają się w chorobach autoimmunologicznych i układowych chorobach tkanki łącznej (reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty trzewny, twardzina układowa, zapalenie skórno-mięśniowe), guzkowym zapaleniu tętnic i wirusowym zapaleniu wątroby. Wtórny niedobór C1-INH może wystąpić również w innych nowotworach litych takich jak rak prostaty, odbytu i guz piersi [6].

W omówionych powyżej schorzeniach, w których występują patologiczne białka, pobudzenie, degradacja, w końcu niedobór C1-INH może być spowodowany następstwem różnych mechanizmów aktywujących układ dopełniacza. W chłoniaku, w którym obecne są krążące małowcząsteczkowe IgM obserwuje się wtórne obniżenie stężenia C1-INH występujące na skutek aktywacji C1 przez kompleksy immunologiczne, albo interakcję C1 z antygenem powierzchniowym komórki nowotworu [4]. W innych nieziarniczych chłoniakach B – komórkowych, pobudzenie składnika C1 układu dopełniacza, niewyrównana konsumpcja i obniżenie stężenia C1-INH następuje wskutek działania przeciwciał antyidiotypowych, związanych z immunoglobulinami na błonie komórkowej limfocytów B [6].

Druga postać nabytego niedoboru inhibitora C1 charakteryzuje się występowaniem autoprzeciwciał blokujących działanie C1-INH, znajduje się w kręgu zainteresowań wielu badaczy, przez co jest coraz częściej rozpoznawana. W normalnych warunkach C1-INH jest substratem dla enzymów, które inaktywuje. W czasie kontaktu C1-INH z aktywnym enzymem, np. plazminą, następuje proteolityczne rozszczepienie inhibitora, co odsłania aktywne miejsce C1-INH, które łączy stechiometrycznie aktywny enzym i go inaktywuje. W tym momencie pojawia się autoprzeciwciała przeciwko C1-INH blokuje aktywne miejsce inhibitora i powoduje, że rozszczepiony inhibitor nie jest w stanie przyłączyć enzymu, którego powinien inaktywować [7].

Sporadycznie omówione powyżej dwie postaci nabytego niedoboru C1-INH mogą być trudne do rozróżnienia i mieć wspólny patomechanizm. jak w przypadku chorego z gammopatia monoklonalną, wskazującą na przewlekłą chorobę limfoproliferacyjną. W takiej sytuacji przeciwciała monoklonalne może aktywować C1 w formie kompleksu immunologicznego, albo blokować aktywne miejsce C1-INH [4].

Rozpoznanie

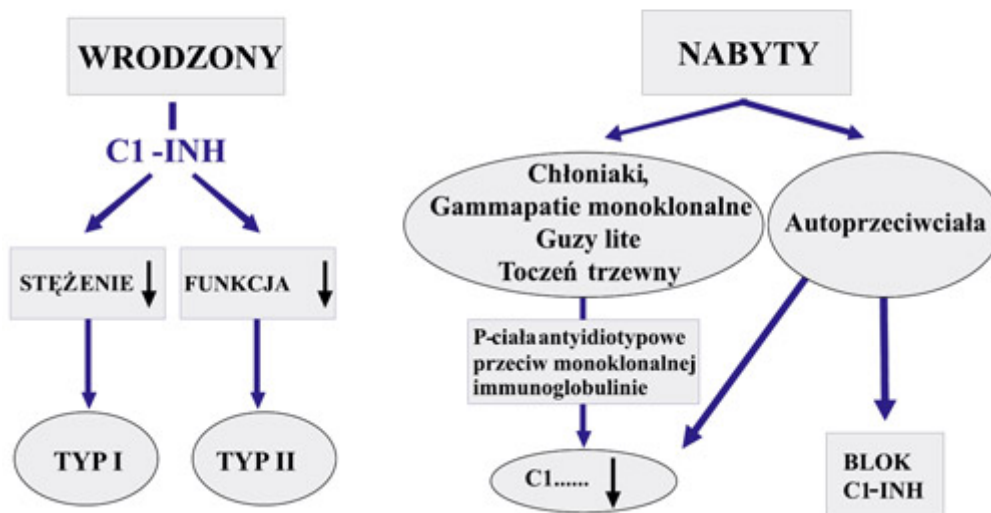
Wszystkie typy i postaci obrzęku z niedobory C1-INH charakteryzuje obniżenie funkcji inhibitora oraz spadek stężenia czwartego składnika komplementu – C4. Występowanie rodzinne obrzęku naczyń ruchowego, przemawiające za schorzeniem wrodzonym wymaga laboratoryjnego różnicowania obrzęku wrodzonego typu I z typem II. W typie I HAE stwierdza się wyraźnie obniżenie stężenia C1-INH równoległe z defektem funkcji tego enzymu, natomiast w typie II – stężenie inhibitora może być prawidłowe, albo nawet

podwyższone, ale jest to enzym niepełnowartościowy ze znacznie upośledzoną funkcją. Laboratoryjnie można wykazać obniżenie stężenia składnika C1q, efektu pobudzenia dopełniacza w sposób klasyczny (działanie na C1) w obydwu postaciach nabytego obrzęku, czego nie obserwuje się w HAE. Z kolei produkt proteolitycznego rozszczepienia C1-INH to jest enzym o masie 95 kD wykrywa się tylko w postaci drugiej nabytego obrzęku naczynioruchowego [8].

2
RYC.

Schemat przedstawiający podział i przyczyny obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1-INH

NIEDOBÓR INHIBITORA C1 ESTERAZY



Najlepszym laboratoryjnym sposobem potwierdzenia rozpoznania drugiej postaci nabytego obrzęku naczynioruchowego jest wykazanie obecności typowego dla tej postaci obrzęku autoprzeciwciała przeciwko C1-INH metodą immunoblotingu. Niestety, podobnie jak w przypadku badania oznaczającego białko o masie 95 kD, immunobloting nie jest dostępny komercyjnie, co generuje określone trudności w precyzyjnym rozpoznaniu i różnicowaniu drugiej postaci wtórnego niedoboru C1-INH [9]

Diagnostyka różnicowa

Obrzęki naczynioruchowe z niedoboru C1-INH mogą stwarzać klinicznie ważne problemy diagnostyczne. Dotyczą one innych z reguły rzadkich form wrodzonego i częstych odmian nabytego obrzęku niezależnego od inhibitora.

Obrzęk naczynioruchowy zależny od estrogenów

Opisano przypadki rodzinnego występowania naczynioruchowego zależnego od estrogenów występującego w ciąży, albo po zażyciu leków estrogenowych, stosowanych w hormonalnej terapii zastępczej. W patologia ta dziedziczyła się, jako cecha dominująca wśród członków rodziny płci żeńskiej, przy czym nie stwierdzono w tych przypadkach nieprawidłowości w zakresie układu kininotwórczego i układu komplementu. Wydaje się, że wpływ wysokiego stężenia estrogenów na obniżenie aktywności inhibitora, wzrostu aktywności czynnika XII i spadek degradacji baradykininy, odgrywa w tej odmianie obrzęku zasadniczą rolę [10].

Rodzinnie występuje również odmiana obrzęku naczynioruchowego spowodowanego wibracją, którego głównym mediatorem jest histamina [4].

Zespół Melkerssona-Rosenthala

Wśród obrzęków idiopatycznych, szczególnie twarzy rzadko występuje obrzęk w zespole Melkerssona-Rosenthala, którego manifestacja wykazuje podobieństwo do najczęściej pojawiających się obrzęków naczynioruchowych po lekach i pokarmach w mechanizmie alergicznym i niealergicznym. W zespole tym obserwuje się niebolesny nawracający obrzęk twarzy, często niesymetryczny, obrzęk warg oraz geograficzny język. Etiopatogeneza zespołu Melkerssona-Rosenthala nie jest jasna, w miejscu zmian często stwierdza się ziarninę zapalną z upośledzeniem drożności naczyń limfatycznych, którą można wykazać za pomocą limfoscyntygrafii [11]. Objawom powyższym może towarzyszyć przemijające porażenie nerwu twarzowego. Symptomatologia tego zespołu jest również podobna do obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1-INH, co może być także przyczyną błędnego rozpoznania.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE)

Są one powszechnie stosowane szczególnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności krążenia. Skutkiem ubocznym takiej terapii może być obrzęk naczynioruchowy, który sporadycznie powoduje bezpośrednie zagrożenie życia, związane z obrzękiem krtani, tchawicy oraz jelit. Obrzęk naczynioruchowy może pojawić się w pierwszym tygodniu leczenia, ale również po miesiącach, a czasami latach stosowania inhibitora ACE. Główną rolę w tych reakcjach odgrywa bradykinina, podobnie jak w obrzęku z niedoboru C1-INH. Leki z tej grupy hamują ACE, która pełni również rolę kininazy II, a więc enzymu powodującego proteolityczną degradację bradykininy [12]. Innym, zasługującym na podkreślenie powiązaniem etiopatogenetycznym obrzęku naczynioruchowego spowodowanego inhibitorami ACE i obrzęku z niedoboru C1-INH jest możliwość ujawnienia wrodzonego i nabytego niedoboru inhibitora C1 przez te leki [13].

Planowanie terapii

Interwencja terapeutyczna w obrzęku naczynioruchowym z niedoboru C1-INH dotyczy dwóch obszarów działania to jest stymulacji produkcji C1-INH przez atenuowane androgeny oraz modyfikacji terapii poprzez suplementację inhibitora, hamowanie produkcji bradykininy i blokowanie receptorów dla bradykininy [5]

Atenuowane androgeny (danazol, stanozolol, oksymetolol) podawane przewlekle, znoszą defekt genetyczny i biochemiczny, skutkujący obniżeniem produkcji C1-INH oraz dysfunkcją inhibitora. Z badań eksperymentalnych wynika, że danazol, dodany do hodowli komórek jednojądrzastych chorych na HAE powoduje wzrost ekspresji mRNA inhibitora C1, zapowiadający zwiększoną produkcję tego enzymu.

Suplementację inhibitora zapewnia preparat, zawierający koncentrat C1-INH (Berinert P), którego podaje się dożylnie. Inną formą suplementacji C1-INH jest podawanie świeżo mrożonego osocza. Z pewnością wprowadzenie do terapii rekombinowanego C1-INH stanowić będzie znaczny postęp w zapewnieniu bezpieczeństwa chorym na wrodzony lub nabyty obrzęk naczynioruchowy. Należy również odnotować interesujące badania, które wykazały, że suplementacja koncentratu inhibitora u chorych z wtórnym niedoborem C1-INH może być mniej skuteczna w porównaniu z chorymi z pierwotnym niedoborem C1-INH [6]. Duże nadzieje wiąże się również z możliwością hamowania produkcji bradykininy za pomocą inhibitora kalikreiny (ecallantide) [14] oraz zablokowania działania bradykininy poprzez antagonistę jej receptora (icatibant) [15].

Z klinicznego punktu widzenia, w terapii obrzęku z niedoboru C1-INH ważne są trzy obszary działania:

- **opanowanie ostrego napadu**
- **utrzymanie remisji**

- profilaktyka zaostrzenia [16].

W napadzie obrzęku, bez względu na patomechanizm leczeniem z wyboru jest suplementacja inhibitora za pomocą iniekcji koncentratu enzymu lub podawania świeżo mrożonego osocza. Empirycznie i tradycyjnie dodaje się podskórnie adrenalinę, ponadto dożylnie deksametazon, wykorzystując uniwersalne przeciwobrzękowe działanie tych leków [17]. Atenuowane androgeny można także wykorzystać w ostrym napadzie obrzęku. Alternatywnie skuteczne, jako leki drugiego rzutu są środki antyfibrynolityczne (EACA, kwas treneksamowy). Publikowane ostatnio prace kliniczne wskazują na dużą skuteczność inhibitora kalikreiny oraz antagonisty receptora B2 dla bradykininy w przerywaniu napadu obrzęku [18].

Atenuowane androgeny oraz leki antyfibrynolityczne mogą być również stosowane przewlekłe celem utrzymania remisji choroby i zapobiegania zaostrzeniom. W przypadkach nabytego niedoboru C1-INH obserwowano większą skuteczność leków antyfibrynolitycznych, niż preparatów androgenowych [6]. W niektórych przypadkach wykazano skuteczność cinnaryzyny, która blokuje wolne kanały wapniowe i zapobiega aktywacji C4 [19].

Działania profilaktyczne należy podjąć, kiedy u pacjenta z niedoborem C1-INH planowana jest ekstrakcja zęba, inny zabieg operacyjny lub przewidywany poród. W takiej sytuacji zwykle wystarczy zwiększenie dawki atenuowanego androgeny do wysokości przerywającej napad, ale należy się również liczyć z koniecznością podania koncentratu inhibitora w okresie okołoperacyjnym i okołoporodowym [16].

W terapii nabytych, objawowych, postaci niedoboru inhibitora należy zwrócić uwagę przede wszystkim na leczenie choroby podstawowej, ponadto empirycznie stosuje się również, wspomniane wyżej preparaty skuteczne w HAE. W drugiej postaci nabytego niedoboru inhibitora wykazano skuteczność kortykosteroidów systemowych i plazmaferezy, za pomocą której eliminuje się autoprzeciwciała przeciwko C1-INH [19, 21].

□

Pracę nadesłano. 2011.03.20
Zaakceptowano do druku 2011.03.30

Piśmiennictwo: 1. Panaszek B, Basińska M. The role of complement system, kinin system, coagulation system and fibrinolysis system in the pathogenesis of urticaria and angioedema. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2006;15:107-112 2. Panaszek B. Kliniczne problemy obrzęków naczyniowo-nerwowych. *Wiad Lek.* 1981;34:677-681. 3. Panaszek B, Barg W, Małolepszy J, i wsp. Eozynofilia obwodowa i tkankowa u pacjenta z obrzękiem naczynioruchowym wywołanym inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) - opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Pol.Arch.Med.Wewn.* 2003;110:1339-1343 4. Kaplan AP. C1 inhibitor deficiency. W: *Urticaria and angioedema* (Red. MW Greaves and AP Kaplan). Marcel Dekker Inc., New York-Basel. 2004: 303-320. 5. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *NEJM*, 2008;359:1027-1036 6. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, et al. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:274-81. 7. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 Jul 28;6(1):14. 8. Frémeaux-Bacchi V, Guinneeapain MT, Cacoub P, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med.* 2002;113:194-9. 9. Chevailler A, Arlaud G, Ponard D, et al. C-1-inhibitor binding monoclonal immunoglobins in three patients with acquired angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:998-1008. 10. Binkley KE. Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):16. 11. Nittner-Marszalska M, Krasnowska M, Solarewicz-Madejek K, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: lymphoscintigraphy-documented impairment and restoration of facial lymphatic drainage in the course of disease. *Lymphology* 2010;43:34-41. 12. Panaszek B. Leki blokujące enzym konwertujący angiotensynę (inhibitory ACE) jako przyczyna obrzęku naczynioruchowego. *Alergia* 2006; 2:6-9 13. Kleiner GJ, Giclas P, Stadtmauer G, Cunningham-Rundles C. Unmasking of acquired autoimmune C1-inhibitor deficiency by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86: 461-464. 14. 16. Riedl M, Campion M, Horn PT, et al. Response time for ecallantide treatment of acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:430-436. 15. Longhurst HJ. Management of acute attacks of hereditary angioedema: potential role of icatibant. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:795-802. 16. Panaszek B, Machaj Z. Pokrzywka i wstrząs anafilaktyczny. *PZWL, Warszawa* (Red. J. Szepietowski) 2007:131-132 17. Obtulowicz K, Obtulowicz P, Kapusta M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u osób z niedoborem C1 inhibitora – rejestr krakowski. *PDiA* 2005;22:23-28 18. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):14. 19. Marinello H, Braz S, Arranhado E. Angioedema in a patient with C1 esterase inhibitor deficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2005;4:145-148 20. Furlanetto V Jr, Giassi Kde S, Neves Fde S, et al. Intractable acquired autoimmune angioedema in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:102-6. 21. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, et al. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med.* 2000;132:144-50.

Zamknij

Drukuj