

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) - etapy postępowania diagnostycznego

D I A G N O S T Y K A

Hereditary angioedema (HAE) – diagnostic steps

S U M M A R Y

Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease characterized by episodes of potentially life-threatening non-inflammatory subcutaneous or submucosal oedema. HAE is most commonly associated with inherited decrease of the concentration of C1 inhibitor (C1 INH) or dysfunction of complement activation and bradykinin accumulation leading to tissue oedema. Diagnosis of HAE includes an interview, the morphological characteristics of swelling and the results of additional tests. At least one “big” clinical criterion and one laboratory criterion must be fulfilled for the diagnosis. “Big” criteria are: presence of self-limiting subcutaneous tissue edema, without signs of inflammation and urticaria, or abdominal pain without known structural etiology – usually recurrent and lasting more than 12 hours or recurrent laryngeal edema, and laboratory criteria are: the concentration or activity of C1-INH <50% of normal values found in 2 separate tests performed in the asymptomatic period after 1 year of age or detection of mutations in the gene changing C1 INH protein synthesis and / or activity. A characteristic feature of the changes in the HAE is the therapeutic resistance to antihistamines, glucocorticosteroids or adrenaline. HAE treatment consists of proceedings in acute attacks, short-term prophylaxis in the situations when attacks are possible and long-term prevention. The only effective approach in all the above mentioned indications is the use of C1 INH. Recent research on HAE reveals frequent delays in the diagnosis, a negative impact on quality of life, and still a significant number of deaths caused by laryngeal oedema.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (Hereditary angioedema - HAE) jest rzadką chorobą charakteryzującą się epizodami potencjalnie zagrażającego życiu obrzęku niezapalnego tkanki podskórnej lub podśluzowej. HAE jest najczęściej związany z uwarunkowanym genetycznie zmniejszeniem stężenia lub dysfunkcją inhibitora C1 (C1 INH) z aktywacją układu dopełniacza i akumulacją bradykininy prowadzącą do obrzęku tkanek. W diagnostyce HAE istotny jest wywiad, morfologiczne cechy obrzęku i wyniki badań dodatkowych. Do postawienia rozpoznania konieczne jest spełnienie co najmniej 1 „dużego” kryterium klinicznego (występowanie samo ograniczającego się obrzęku tkanki podskórnej, bez cech zapalnych i bez pokrzywki lub bólu brzucha bez etiologii organicznej, nawracający i trwający zwykle ponad 12 godzin lub powtarzający się obrzęk krtani) i 1 kryterium laboratoryjnego (stężenie lub aktywność C1 INH < 50% normy stwierdzone w 2 oddzielnych badaniach wykonanych w okresie bezobjawowym, po ukończeniu 1 roku życia lub wykrycie mutacji w genie C1 INH zmieniającej syntezę białka i/lub jego aktywność). Cechą charakterystyczną zmian w HAE jest oporność terapeutyczna na działanie leków przeciwhistaminowych, glikokortykosterydów czy adrenaliny. Na leczenie HAE składa się postępowanie w ostrych atakach, krótkoterminowa profilaktyka w sytuacjach, w których ataki są prawdopodobne i długoterminowa profilaktyka. Jedynym skutecznym postępowaniem we wszystkich wyżej wymienionych wskazaniach jest zastosowanie C1 inhibitora. Najnowsze badania ujawniają częste opóźnienia w diagnozie, negatywny wpływ na jakość życia chorych i wciąż znaczącą liczbę zgonów spowodowanych obrzękiem krtani.

Dr hab. n. med.

Ewa Czarnobilska^{1,2}

Lek.

Małgorzata Leśniak¹

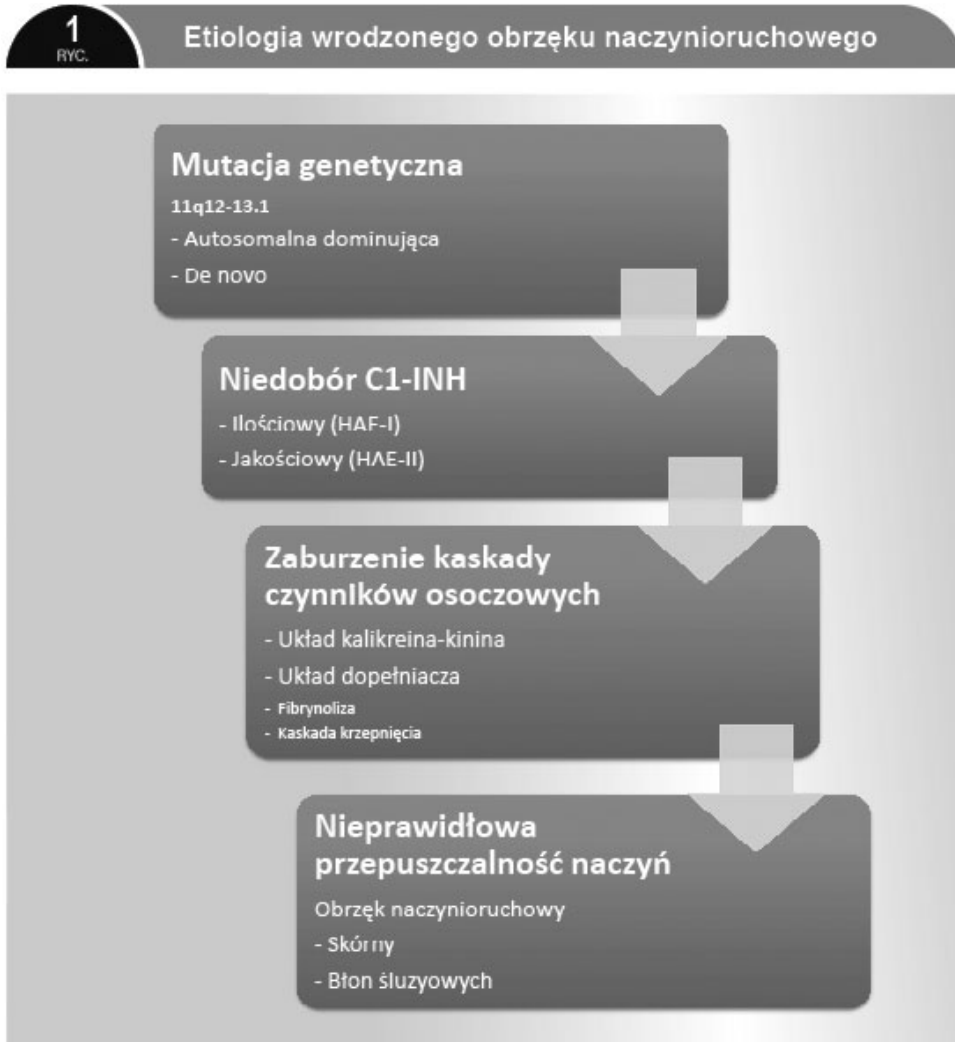
¹Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych, UJ Collegium Medicum

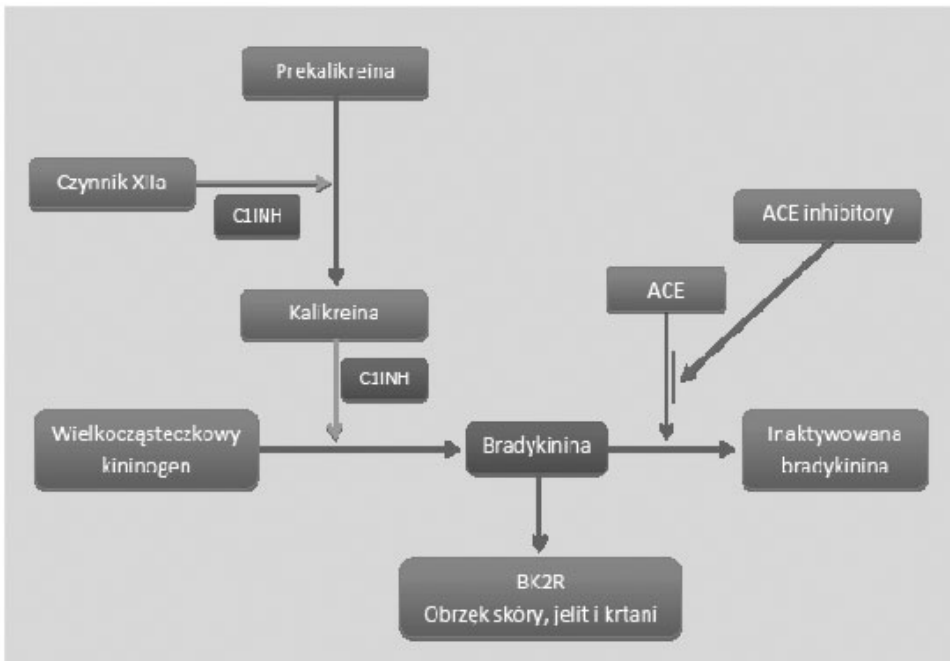
Kierownik Katedry i Zakładu: Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska

²Kierownik Poradni Alergologicznej Szpitala Uniwersyteckiego UJ Collegium Medicum:
Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (Hereditary angioedema - HAE) jest rzadką chorobą charakteryzującą się epizodami potencjalnie zagrażającego życiu obrzęku tkanki podskórnej lub podśluzowej. Po raz pierwszy został opisany w 1888 roku (1). Częstość występowania HAE wynosi od 1:10 000 do 1: 50 000 (2). Średni wiek rozwoju objawów to 11 lat, a 40% dotkniętych osób przeżywa swój pierwszy atak w wieku poniżej 5 lat (3).

HAE jest najczęściej związane z uwarunkowanym genetycznie zmniejszeniem stężenia lub dysfunkcją inhibitora C1 (C1 INH) podjednostki dopełniacza. C1 INH jest podstawowym enzymem stabilizującym układ kininotwórczy, a także wpływa na przebieg krzepnięcia i fibrylizacji (Ryc. 1). Wiąże się ze składowymi układu dopełniacza C1r i C1s, hamując aktywację kompleksu C1. Hamuje również aktywność czynnika XII, który przekształca prekalikreinę do kalikreiny, a ta z kolei kininogen w bradykininę (4) (Ryc.2).





Brak hamowania w niedoborze C1 inhibitora prowadzi do aktywacji C1, układu krzepnięcia, fibrynolizy, kininogenezy i do nadmiernej syntezy bradykininy, która poprzez miejscowe rozszerzenie i zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych powoduje obrzęk tkanek.

Wyróżniamy 3 typy wrodzonego obrzęku naczynioruchowego:

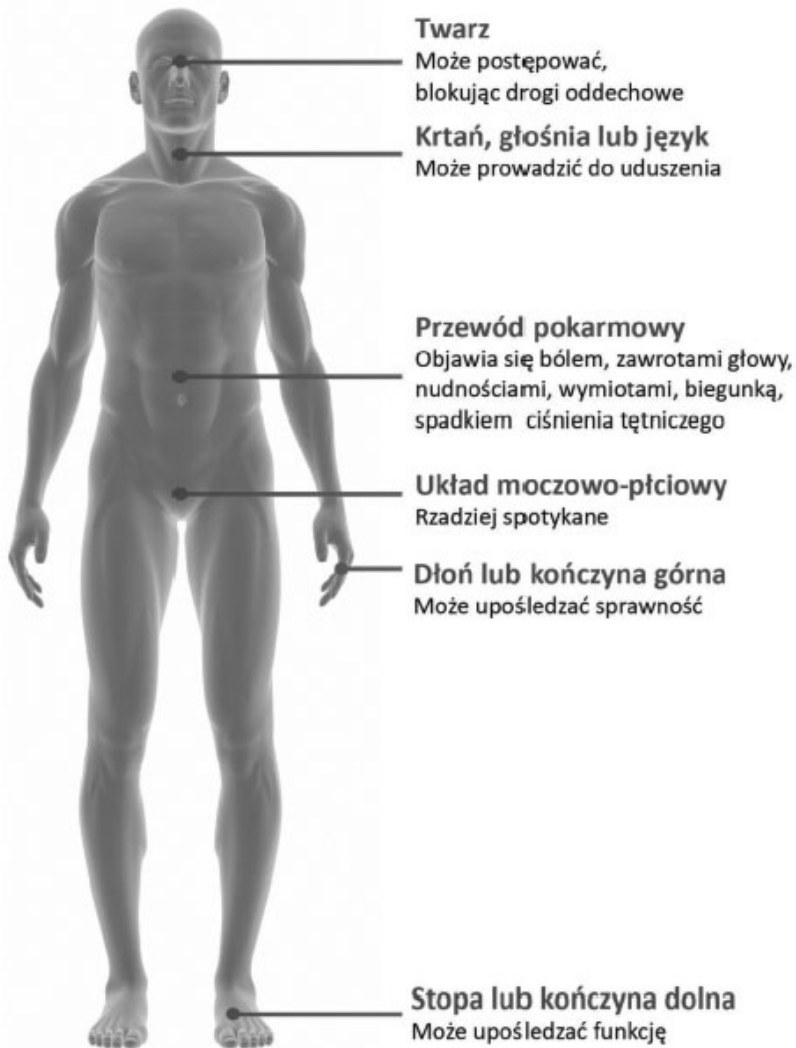
- HAE typ 1 (poziom C1 INH jest niski),
- HAE typ 2 (poziom C1 INH jest w normie, ale białko to jest dysfunkcjonalne)
- HAE typ 3 (normalny poziom i funkcja C1 INH).

HAE typy 1 i 2 są spowodowane dziedziczną w sposób autosomalnie dominujący mutacją genu kodującego inhibitor C1 (C1INH) na chromosomie 11, co prowadzi do ilościowego (typ 1) lub jakościowego (typ 2) niedoboru inhibitora C1. Dotychczas opisano ponad 100 chorobotwórczych mutacji. Większość przypadków HAE jest dziedziczna w sposób autosomalny dominujący, chociaż u 20-25% dochodzi do mutacji spontanicznych (5-7). Trzeci typ obrzęku naczynioruchowego, opisany po raz pierwszy w 2000 roku, w niektórych przypadkach jest spowodowany mutacjami czynnika XII. HAE typ 3 częściej występuje u kobiet, a estrogeny nasilają napady (8).

Postępowanie diagnostyczne

W diagnostyce obrzęku naczynioruchowego istotny jest wywiad, morfologiczne cechy obrzęku i wyniki badań dodatkowych. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy manifestuje się zwykle ograniczonymi, zlokalizowanymi w jednym miejscu zmianami: może wystąpić na dłoniach, stopach, twarzy, w okolicy narządów płciowych i błony śluzowej przewodu pokarmowego. Najczęstszą lokalizację ataków HAE przedstawiono na Ryc.3. HAE nie towarzyszy świąd ani zmiany pokrzywkowe. Rodzaj, częstotliwość występowania i nasilenie ataków różnią się pomiędzy pacjentami i zmieniają w czasie życia u danego pacjenta. Znane czynniki wywołujące ataki obejmują: zakażenie, uraz mechaniczny, działanie estrogenów i stres psychiczny (9). Obrzęk rozwija się powoli, czasami do 24 godzin, osiąga duże rozmiary i znika samoistnie do 72-96 godzin.

3 RYC. Najczęstsza lokalizacja ataków HAE.



Zmiany są odporne na działanie leków przeciwhistaminowych, glikokortykosterydów czy adrenaliny.

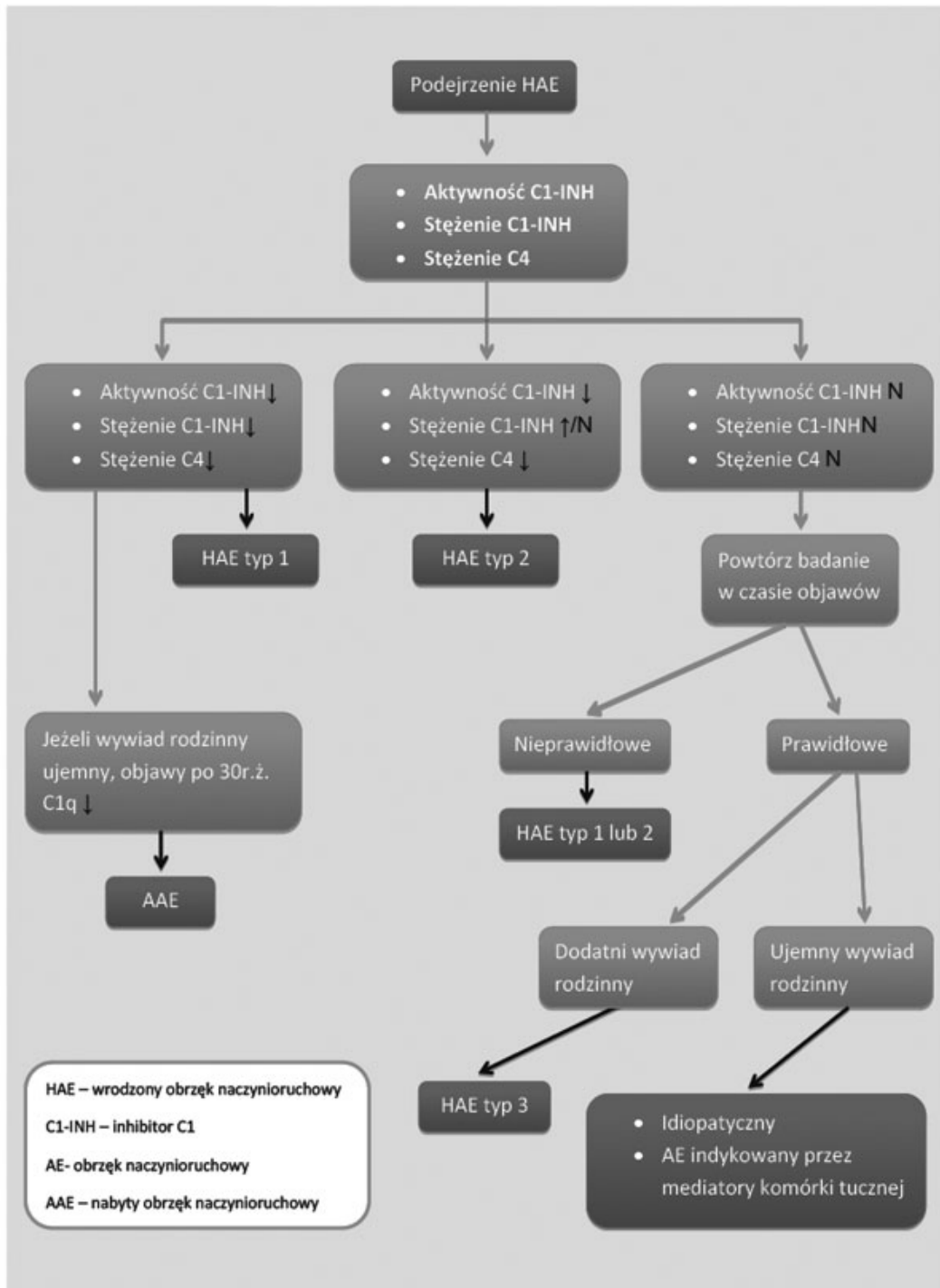
- **W przypadkach o ciężkim przebiegu napady występują >12/rok.**
- **Obrzęki podśluzówkowe w górnych drogach oddechowych mogą być groźne dla życia.**
- **Obrzęki w przewodzie pokarmowym mogą powodować silny ból brzucha i w konsekwencji prowadzić do niepotrzebnych interwencji chirurgicznych (10).**

W obserwacji własnej w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej UJCM w Krakowie, przez ponad 30 lat w grupie 242 pacjentów ze 113 rodzin groźne dla życia napady występowały u 22% dzieci oraz dorosłych i nie zależały od częstości ataków u chorego. Były to najczęściej napady brzuszne z ostrymi bólami, wymiotami i biegunkami. W pojedynczych przypadkach dochodziło do obrzęku krtani. 85% badanych miało obrzęki zewnętrzne tkanki podskórnej, 65% w narządach jamy brzusznej, 35% w okolicy twarzy i szyi, w tym 9 osób w krtani (8).

Laboratoryjna diagnostyka obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora obejmuje oznaczenie: stężenia C1 INH, aktywności C1 INH oraz stężenia C4. Wyżej wymienione parametry mogą być oceniane jako obniżone, jeśli ich poziom lub aktywność jest < 50% dolnej wartości normy. Jeśli wyniki są prawidłowe, a były wykonywane w okresie remisji, należy je powtórzyć w trakcie napadu. Dodatkowo oznacza się stężenia: C1q, przeciwciała anty C1 INH, anty C1q.

- Obniżone stężenie C1q wskazuje na nabyty niedobór C1 INH.
- Podwyższenie poziomu przeciwciał anty C1 INH, anty C1q wskazuje na autoimmunologiczne tło obrzęku (11).

Stężenia parametrów laboratoryjnych charakterystyczne dla poszczególnych typów HAE przedstawiono w Tab. 1. Badania przesiewowe dzieci w kierunku HAE 1/2 powinny być odroczone do osiągnięcia 12 miesięcy i powinny objąć wszystkie dzieci chorego rodzica. Algorytm postępowania diagnostycznego przedstawiono na Ryc. 4.



TAB. 1 Białka układu dopełniacza w diagnostyce obrzęku naczynioruchowego

Rozpoznanie	Stężenie C1-INH	Aktywność C1-INH	Stężenie C4	Stężenie C1q	Autoprzeciwciała p/C1-INH
HAE typ 1	Obniżenie	Obniżenie	Obniżenie	Norma	Brak
HAE typ 2	Norma /wzrost	Obniżenie	Obniżenie	Norma	Brak
HAE typ 3	Norma	Norma	Norma	Norma	Brak

Nie zawsze diagnoza dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego jest jednoznaczna.

Rozpoznanie bywa często opóźnione u pacjentów bez dodatniego wywiadu rodzinnego; do najczęstszych pomyłek diagnostycznych należy podejrzenie alergicznych czy reumatoidalnych schorzeń lub ostrego brzucha.

Wczesne rozpoznanie HAE jest niezbędne, gdyż zapobiega śmiertelnym napadom szczególnie w przebiegu obrzęku krtani czy języka. W badaniach potwierdzono wyższe wskaźniki śmiertelności u niezdiagnozowanych pacjentów (29% w porównaniu do 3% u osób z prawidłowym rozpoznaniem) (12).

W różnicowaniu należy uwzględnić między innymi: alergiczne zapalenie skóry, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie tkanki podskórnej twarzy, chorobę Crohna, obrzęk limfatyczny, zespół żyły głównej górnej, zespół Melkerssona i Rosenthala (obrzęk twarzy i nawracające obwodowe porażenie nerwu twarzowego) (13).

Według obowiązujących aktualnie wytycznych, aby postawić diagnozę HAE musimy stwierdzić obecność 1 kryterium klinicznego „dużego” i 1 kryterium laboratoryjnego.

Do kryteriów klinicznych „dużych” należą:

- **samo ograniczający się obrzęk tkanki podskórnej, bez cech zapalnych i bez pokrzywki, nawracający i trwający zwykle ponad 12 godzin;**
- **ból brzucha występujący bez etiologii organicznej, nawracający i trwający zwykle ponad 6 godzin;**
- **nawracający obrzęk krtani.**

Za kryterium kliniczne „małe” uznaje się dodatni wywiad rodzinny w kierunku nawracających obrzęków naczyńioruchowych i/lub bólów brzucha o niejasnej etiologii, i/lub obrzęków krtani.

Kryteria laboratoryjne obejmują:

- **stężenie C1- INH < 50% normy stwierdzone w 2 oddzielnych badaniach w okresie bezobjawowym, po ukończeniu 1 roku życia;**
- **aktywność C1- INH < 50% normy stwierdzona w dwóch oddzielnych badaniach w okresie bezobjawowym, po ukończeniu 1 roku życia;**
- **wykrycie mutacji w genie C1- INH zmieniającej syntezę białka i/lub jego aktywność (14).**

Postępowanie lecznicze

Na leczenie HAE składa się postępowanie w ostrych atakach, krótkoterminowa profilaktyka w sytuacjach, w których ataki są prawdopodobne i długoterminowa profilaktyka.

24337.png

- **Ataki HAE są leczone dożylnym podaniem preparatów osoczowych brakującego białka C1 INH (Berninert / CSL Behring, Cinryze / Viropharma) lub rekombinowanego C1 INH (Ruconest / Pharming).**
- **W USA zarejestrowany jest inhibitor kalikreiny- ecallantide (Kalbitor).**
- **Jeśli te leki nie są dostępne można podać osocze SDS – (solvent detergent-treated plasma – SDS). Jeśli SDS jest niedostępne stosuje się świeżo mrożone osocze.**
- **W przypadku postępującego obrzęku dróg oddechowych intubacja lub tracheotomia powinny być wcześniej rozważane.**
- **W razie potrzeby należy zastosować środki objawowe (leki przeciwbólowe, płynoterapię).**

Każdy pacjent powinien zostać zaopatrzony w leki na żądanie na dwa ataki HAE i nosić je zawsze przy sobie (15, 16). Berinert, to osoczopochodny C1 inhibitor, który jest podstawowym lekiem w leczeniu ostrych ataków HAE i w profilaktyce przedzabiegowej (krótkoterminowej), zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Nie jest też przeciwwskazany u kobiet w ciąży. W leczeniu ostrego napadu HAE u osób dorosłych i dzieci podajemy w dawce 20j.m./kg. Roztwór leku po rekonstytucji powinien być podawany powoli we wstrzyknięciu dożylnym, albo we wlewie 4ml/min (1,9,13). Ruconest (Konestat alfa) to rekombinowany inhibitor C1esterazy składowej ludzkiego układu dopełniacza. Jest dopuszczony do leczenia ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego u osób dorosłych i dzieci od 12 roku życia z HAE. Dawkę leczniczą (50 U/ kg) przygotowanego roztworu podaje się w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (17). W Polsce od 2008 roku w leczeniu ostrych napadów HAE można stosować Firazyry (Icatibant), który jest selektywnym antagonistą receptora B2 bradykininy. Preparat ten podaje się podskórną, dawka jednorazowa to jedna ampułkostrzykawką (30 mg) (18).

Krótkoterminowa profilaktyka może być rozważana przed zabiegami operacyjnymi (stomatologicznymi, zabiegami w jamie ustnej, zabiegami gdzie wymagana jest intubacja dotchawicza), gdy dochodzi do manipulacji w obrębie gardła lub górnych dróg oddechowych lub endoskopią. W profilaktyce przed poważnymi zabiegami operacyjnymi oraz w ciąży przed porodem należy stosować koncentrat inhibitora C1. Podajemy Berinert nie mniej niż 6 godzin przed zabiegiem medycznym, stomatologicznym lub chirurgicznym w dawce 1 000 j.m. u dorosłych i 15-30 j.m./kg u dzieci. Dawka powinna być dobrana z uwzględnieniem okoliczności klinicznych, np. typ zabiegu i ciężkość schorzenia (9,13). Kwas traneksamowy jest zalecany w krótkotrwałej profilaktyce przed niewielkimi zabiegami chirurgicznymi, jest to jednak postępowanie mniej skuteczne niż podawanie androgenu (19).

Długoterminowa profilaktyka powinna być rozważona w ciężkich przypadkach HAE 1/2. Można zastosować koncentraty C1 inhibitora, androgeny lub antyfibrynolityki. W Tab.2. przedstawiono charakterystykę preparatów stosowanych w leczeniu i profilaktyce HAE. U chorych z HAE, nawet w okresie remisji nie wolno stosować leków indukujących wzrost bradykininy we krwi, takich jak np. inhibitory konwertazy angiotensyny (8).

TAB. 2 Charakterystyka celowanych terapii w HAE

Lek	Nazwa handlowa	Rejestracja w EU	Dawka i droga podania	Zalety	Wady
Osoczo pochodny C1 inhibitor	Cinryze	Profilaktyka, ostre ataki	1000 U dwa razy w tygodniu i.v.	<ul style="list-style-type: none"> • zastępuje brakujący C1 • możliwość samodzielnego podania • długi czas półtrwania • stabilny w temperaturze pokojowej 	<ul style="list-style-type: none"> • wymaga podania i.v. • teoretyczne ryzyko przeniesienia infekcji wirusowi i zakrzepicy • wysoka cena
Osoczo pochodny C1 inhibitor	Berinert	Ostre ataki i profilaktyka krótkoterminowa	20 IU/kg i.v.	<ul style="list-style-type: none"> • zastępuje brakujący C1 • możliwość samodzielnego podania • długi czas półtrwania • stabilny w temperaturze pokojowej • 100% refundowany • zarejestrowany również u dzieci 	<ul style="list-style-type: none"> • wymaga podania i.v. • teoretyczne ryzyko przeniesienia infekcji wirusowi i zakrzepicy
Rekombinowany C1 inhibitor	Ruconest	Ostre ataki	50 U/kg i.v.	<ul style="list-style-type: none"> • zastępuje brakujący C1 • pozbawiony ryzyka transmisji infekcji wirusowych • stabilny w temperaturze pokojowej • 100% refundowany 	<ul style="list-style-type: none"> • krótki okres półtrwania • wymaga podania i.v. • ryzyko nadwrażliwości na białka królicze • ryzyko transmisji króliczych wirusowych infekcji

Ecallantide	Kalbitor	Brak	30 mg s.c (w 3 wstrzyknięciach)	<ul style="list-style-type: none"> • silniejszy inhibitor kalikreiny niż C1-INH • droga podania 	<ul style="list-style-type: none"> • krótki okres półtrwania • ryzyko nadwrażliwości • możliwość podawania tylko przez personel medyczny • cena
Icatibant	Firazyr	Ostre ataki	30 mg s.c. (w 1 wstrzyknięciu)	<ul style="list-style-type: none"> • droga podania • ampułkostrzykawkę • możliwość samodzielnego podania • stabilny w temperaturze pokojowej 	<ul style="list-style-type: none"> • krótki okres półtrwania • reakcje niepożądane w miejscu podania • wysoka cena

na podst: Andrew J. MacGinnitie, Pediatric Allergy and Immunology 2014; 25: 420–427 – modyfikacja własna.

Skutki społeczne HAE

Negatywne skutki HAE na zdrowie psychiczne, funkcjonowanie społeczne i gospodarkę zostały potwierdzone przez wysokie wskaźniki chorobowości, depresji i obniżoną wydajność w pracy. Dlatego szczególnie istotną kwestią jest skupienie się na zagadnieniach jakości życia już u dzieci, aby zapobiec późniejszym problemom. Najnowsze badania ujawniają częste opóźnienia w diagnozie, negatywny wpływ na jakość życia ocenianą na umiarkowaną lub ciężką u ponad jednej trzeciej chorych i wciąż znaczącą liczbę zgonów spowodowanych obrzękiem krtani (9, 20).

Wnioski

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest rzadką, ale zagrażającą życiu chorobą.

W diagnostyce obrzęku naczynioruchowego istotny jest wywiad, morfologiczne cechy obrzęku i wyniki badań dodatkowych: stężenia C1 inhibitora, aktywności C1 inhibitora oraz stężenia C4.

Aby postawić diagnozę HAE musimy stwierdzić obecność 1 kryterium klinicznego „dużego” i 1 kryterium laboratoryjnego.

Negatywne skutki HAE na zdrowie psychiczne, funkcjonowanie społeczne i gospodarkę zostały potwierdzone przez wysokie wskaźniki chorobowości, depresji i obniżoną wydajność w pracy, dlatego tak ważna jest prawidłowa i możliwie szybka diagnoza.

□

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Adres do korespondencji:
Dr hab. med. Ewa Czarnobilska,
Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej UJ CM
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
Tel/fax: 12 423 11 22, e-mail:
ewa.czarnobilska@uj.edu.pl

Pracę nadesłano 2015.04.08
Zaakceptowano do druku 2015.04.09

Wkład pracy:
według kolejności autorów.
Konflikt interesów nie występuje.

