

## CHOROBY RZADKIE

## Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy

Dziedziczny (wrodzony) obrzęk naczynioruchowy to rzadka i groźna choroba genetyczna. Większość lekarzy spotyka się z nią sporadycznie, więc nie wie, jak ją rozpoznać, a brak właściwej diagnozy oznacza brak właściwego leczenia. O tym, jak postępować w przypadku podejrzenia u pacjenta dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, mówili eksperci podczas webinaru „Luty miesiącem chorób rzadkich. Obrzęki brzuszne, jamy ustnej, gardła, kończyn, alergii... a może zagrożenie życia?” zorganizowanego 26 lutego 2021 r.



Źródło: Scrn z wykładu prof. Anny Bodzenty-Lukaszyk

Choroby rzadkie najczęściej mają podłoże genetyczne, występują u 5 lub mniej osób na 10 tys. Dotychczas zdefiniowano ok. 8 tys. chorób rzadkich, a jedną z nich jest dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema* – HAE).

Choroba ta wynika z niedoboru inhibitora składowej C1 dopełniacza (C1-INH), czyli białka spełniającego kilka ważnych funkcji metabolicznych. Inhibitor C1 hamuje kaskadę białek układu dopełniacza, ale również jest zaangażowany w hamowanie kaskady krzepnięcia, fibrynolizy oraz przemian kininogenu. Brak białka C1-INH prowadzi do nadmiernej aktywacji przemian kininogenu i powstawania dużych ilości bradykininy, co z kolei stymuluje pobudzenie receptorów bradykininowych BR2 w śródbłonku naczyń, prowadzi do wzrostu ich przepuszczalności i ostatecznie do powstania obrzęków. HAE jest spowodowany jedną z ponad 450 różnych mutacji w genie *SERPING1*, które kodują białko C1-INH. Jest to więc schorzenie genetyczne, dziedziczone w sposób autosomalny dominujący.

### Przebieg choroby

Objawem choroby są bolesne i niebezpieczne obrzęki: dłoni, stóp, twarzy, narządów moczowo-płciowych, narządów wewnętrznych (m.in. żołądka i jelit) lub śluzówek górnych dróg oddechowych. Szczególnie niebezpieczne dla pacjentów są obrzęki w obrębie krtani i górnych dróg oddechowych, gdyż niosą ryzyko zamknięcia dróg oddechowych i uduszenia. Ryzyko zgonu w takiej sytuacji przy braku diagnozy i odpowiedniego leczenia sięga aż 50 proc. A szacuje się, że około połowy pacjentów z HAE doświadczy w swoim życiu przynajmniej jednego ataku choroby przebiegającego z obrzękiem krtani. W bezpośrednio zagrażających życiu napadach krtaniowych dochodzi do pojawienia się: dysfonii, stridoru, uczucia przeszkody w gardle i/lub ściskania w gardle, trudności z polykaniem oraz obrzęku języka.

Często pierwszą manifestacją kliniczną HAE są obrzęki w obrębie układu pokar-

mowego, które objawiają się bólami brzucha o różnym nasileniu z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, biegunkami lub zaparciami. Dlatego w przypadku nawracających, niejasnych bólów brzucha u dzieci zalecane jest wykonanie w ostrej fazie badania USG, w którym można uwidocznić obrzęk ściany jelit. Taki obrzęk oraz obecność wolnego płynu w jamie otrzewnej są oznaką HAE.

Rzadziej występują obrzęki pęcherza i cewki moczowej objawiające się zaburzeniami mikcji, obrzęki stawów lub obrzęki w obrębie ośrodkowego układu nerwowego objawiające się sennością, bólami głowy, zaburzeniami widzenia i zaburzeniami świadomości.

– *Obrzęki naczynioruchowe występujące w przebiegu HAE są spowodowane okresowym wzrostem uwalniania bradykininy i dlatego nazywane są obrzękami bradykininozależnymi. Różnią się one od obrzęków naczynioruchowych alergicznych, które są zależne od histaminy. W obrzęku alergicznym – histaminozależnym występuje zaczerwienienie skóry, któremu towarzyszy świąd i często także pokrzywka. Obrzęk ten szybko narasta, trwa krócej niż 2 dni, a co najważniejsze – skuteczne w jego opanowaniu są leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy lub adrenalina. Natomiast w obrzęku naczynioruchowym indukowanym bradykininą skóra jest blada, nieucieplona, często bolesna, bez świądu i bąbli pokrzywkowych. Obrzęk ten narasta wolno (przez kilkanaście do 24 godzin), utrzymuje się ponad 3 dni i jest lekooporny – nieskuteczne są leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy i adrenalina – mówiła podczas webinaru prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobiliska, kierownik Centrum Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.*

Napady obrzęków w przebiegu HAE są nawracające. Pojawiają się one w różnej lokalizacji i z różną częstością, w sposób nagły i nieprzewidywalny. Niekiedy można je powiązać z działaniem bodźców wyzwalających, takich jak: wysiłek fizyczny,

urazy, infekcje, stres czy zabiegi medyczne. Często jednak czynnik spustowy pozostaje niezidentyfikowany. U niektórych pacjentów napadów może być nawet kilkadziesiąt w ciągu roku. To wszystko sprawia, że codzienność osób z HAE to zmaganie się z bólem i strachem przed kolejnym atakiem choroby. Nieprzewidywalność występowania napadów obrzęku często uniemożliwia pacjentom naukę i pracę, wpływa też niekorzystnie na ich relacje społeczne i codzienne funkcjonowanie. Dlatego wśród chorych z rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego nierzadko stwierdza się depresję.

### Diagnostyka i rozpoznanie

Postawienie prawidłowej diagnozy wrodzonego obrzęku naczynioruchowego bardzo często zajmuje wiele lat. Statystycznie od pierwszego ataku do ustalenia rozpoznania mija aż 13 lat.

– *W kierunku HAE powinniśmy diagnozować pacjentów, którzy często trafiają do gabinetów lekarzy alergologów z napadowymi obrzękami naczynioruchowymi i/lub pokrzywką. Objawy te występują aż u 10–20 proc. populacji. W tej grupie u ok. 10 proc. osób stwierdzamy występowanie obrzęku naczynioruchowego bez pokrzywki. Jeśli obrzęk ten jest oporny na standardowe leki przeciwalergiczne, czyli leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy, oznacza to, że jest zależny od bradykininy. Taki obrzęk może być zarówno nabyty, jak i wrodzony, a więc u tych pacjentów należy rozpocząć diagnostykę w kierunku HAE. Na wrodzony obrzęk naczynioruchowy wskazuje też pozytywny wywiad rodzinny oraz pojawienie się pierwszych objawów między 5. a 11. rokiem życia, z ich nasileniem w okresie dojrzewania. Wywiad rodzinny jednak może być także negatywny, bo u ok. 20–25 proc. pacjentów z HAE mamy do czynienia z nowo powstałą mutacją w genie *SERPING1* – wyjaśniała prof. Ewa Czarnobiliska.*

Zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Alergii (*World Allergy Organization* –

### Pacjenci bez rozpoznania

Szacuje się, że w Polsce na wrodzony obrzęk naczynioruchowy choruje ok. 800 osób, jednak w krajowym rejestrze chorych na HAE zarejestrowanych jest ok. 400 osób. Oznacza to, że nawet połowa polskich chorych może być dotychczas niezdiagnozowana. Pacjenci, u których HAE nie został rozpoznany, są leczeni na typowy obrzęk zależny od histaminy, czyli otrzymują terapię kompletnie nieskuteczną w przypadku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

WAO) i Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology* – EAACI), uaktualnionymi w 2018 r., u pacjentów z podejrzeniem wrodzonego obrzęku naczynioruchowego należy jednocześnie oznaczyć stężenie składowej C4 dopełniacza, stężenie C1-INH oraz aktywność C1-INH. Jeżeli w dwóch kolejnych badaniach wykonanych w okresie między napadami w odstępie 1–3 miesięcy stwierdzamy obniżony poniżej 50 proc. poziom składowej C4 dopełniacza oraz obniżony poziom i/lub aktywność C1-INH, stanowi to potwierdzenie rozpoznania HAE u pacjenta z objawami tej choroby występującymi od dzieciństwa i z pozytywnym wywiadem rodzinnym.

– *U pacjentów z ujemnym wywiadem rodzinnym i objawami, które pojawiły się po 30. roku życia, na podstawie obniżonych wyników badań laboratoryjnych tych trzech parametrów możemy podejrzewać nabyty obrzęk naczynioruchowy zależny od bradykininy. W różnicowaniu obrzęku nabytego od wrodzonego pomocne może być oznaczenie stężenia C1q w surowicy, które zwykle obniża się w przypadkach obrzęku nabytego. Ponadto obrzęk nabyty często współistnieje z chorobami limfoproliferacyjnymi, w których dochodzi do zużycia inhibitora C1, lub z chorobami autoimmunizacyjnymi, w których obser-*

Marta Koton-Czarnecka

# – jak go diagnozować i jak leczyć

wuje się przeciwciała anty-C1-INH. Innym rodzajem obrzęku naczynioruchowego jest obrzęk polekowy, wywołany stosowaniem inhibitorów ACE. Występuje on u 1–2 na 1000 osób otrzymujących leki z tej klasy. Wskutek obniżenia poziomu angiotensyny II rozkładającej bradykininę wzrasta jej stężenie, co jest główną przyczyną powstania obrzęku. U tych pacjentów poziomy C4, C1-INH, aktywność C1-INH oraz poziom C1q są w normie. Obrzęk ten może się pojawić już po kilku godzinach od rozpoczęcia leczenia lub nawet po kilku latach terapii przeciwnadciśnieniowej. Najczęściej obejmuje język i może być przyczyną groźnej dla życia obturacji dróg oddechowych – tłumaczyła prof. Ewa Czarnobiliska.

Ekspertka zwróciła uwagę, że w diagnostyce HAE istotne są oznaczenie laboratoryjne wszystkich trzech parametrów, bo prawidłowy czy nawet podwyższony poziom białka C1-INH nie wyklucza istnienia HAE. – To może być mechanizm kompensacyjny – zaznaczyła. Dodała, że także samo badanie stężenia C4 z nieznanym stężeniem C1-INH i jego aktywności nie jest wystarczające do postawienia diagnozy, ponieważ prawidłowe poziomy C4 nie wykluczają HAE, a niskie poziomy C4 mogą być spowodowane innymi schorzeniami. – Chociaż wcześniej sugerowano, że oznaczenie C4 może być badaniem przesiewowym w kierunku HAE, obecnie wiemy, że wartość tego badania samodzielnie jest niewystarczająca i konieczne jest oznaczenie w tym samym czasie stężeń C4 i C1-INH oraz aktywności INH – mówiła prof. Ewa Czarnobiliska.

W przypadku dzieci z pozytywnym wywiadem rodzinnym diagnostyka w kierunku HAE może być przeprowadzana po ukończeniu 4. tygodnia życia. Rozpoznanie należy zweryfikować po ukończeniu przez dziecko 1. roku życia. Nie jest zalecana diagnostyka prenatalna.

## Leczenie ratunkowe

Patomechanizm powstawania obrzęków naczynioruchowych w przebiegu HAE wyjaśnia obserwowany brak reakcji na leki przeciwhistaminowe – histamina nie odgrywa bowiem żadnej roli w patogenezie tych obrzęków. W leczeniu pacjentów

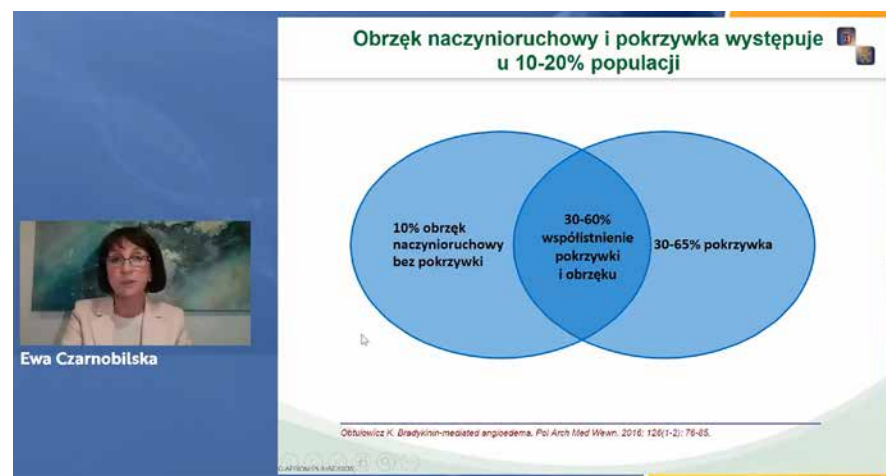
z HAE wyróżnia się terapie ratunkowe, ukierunkowane na ostre ataki, oraz zapobiegawcze, które mają na celu przeciwdziałać nawracającym napadom.

– Cele terapii HAE obejmują poprawę jakości życia, zwiększenie bezpieczeństwa pacjenta oraz edukację, m.in. w zakresie samodzielnego podawania leków. Pacjent powinien wiedzieć, co robić w przypadku wystąpienia każdego napadu obrzęku, a szczególnie obrzęku górnych dróg oddechowych – mówiła prof. Anna Bodzenta-Łukaszyk, kierownik Kliniki Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Skutecznym leczeniem ratunkowym w HAE jest substytucja inhibitora C1 (preparatem osoczopochodnym lub ludzkim rekombinowanym C1-INH – oba leki podawane są dożylnie) lub zastosowanie inhibitora dla receptorów bradykininy BR2, czyli ikatybantu podawanego podskórnie. W objawowym leczeniu napadu liczy się skuteczność oraz szybkość działania. Dlatego każdy pacjent z rozpoznaniem HAE powinien zawsze mieć przy sobie lek ratunkowy i powinien posiadać zapas leków wystarczający do pokonania dwóch ataków. – Im szybciej pacjent otrzyma lek, tym jego działanie terapeutyczne jest efektywniejsze. Najlepiej jest zastosować go w ciągu pierwszej godziny od początku ataku. Zwleknięcie z podaniem leku powoduje, że obrzęk narasta i coraz trudniej go pokonać – ostrzegła prof. Anna Bodzenta-Łukaszyk.

Osoczopochodny C1-INH zastępuje białko, którego brakuje w organizmie chorego. Jest to lek charakteryzujący się długim okresem półtrwania (36,1 godziny), zarejestrowany do stosowania także przez kobiety w ciąży i dzieci. Analogicznie – rekombinowany ludzki C1-INH zastępuje brakujący inhibitor C1. W przeciwieństwie do preparatu osoczopochodnego ten lek jest pozbawiony ryzyka transmisji infekcji wirusowych, ma jednak krótki okres półtrwania oraz niesie ryzyko nadwrażliwości na białka królicze lub reakcji krzyżowej u osób uczulonych na białko mleka krowiego. Lek ten nie jest obecnie w Polsce refundowany.

– Inny mechanizm działania ma ikatybant, który jest antagonistą receptorów brady-



Źródło: Słm z wykładu prof. Ewy Czarnobilskiej

kininowych BR2. Jego zaletą jest wygodna droga podania, czyli stosowanie podskórne. Lek ten jest dostępny w postaci gotowych do użycia ampułkostrzykawek i może być podawany przez pacjenta samodzielnie lub w przypadku dzieci przez opiekuna, po wcześniejszym przeszkoleniu przez pracownika medycznego. Jest to lek o udowodnionym profilu bezpieczeństwa, a jego najczęstszymi działaniami niepożądanymi są łagodne i przemijające samoistnie reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rumień, podrażnienie, świąd, uczucie pieczenia, delikatny obrzęk. Wystarczy podanie jednej dawki ikatybantu w ciągu 1 godziny od pojawienia się napadu, żeby skrócić czas trwania napadu do 6 godzin. Lek ten ma jednak krótki okres półtrwania, co powoduje możliwość wystąpienia nawrotu ataku, tzw. rebound attack. W takim przypadku należy zastosować kolejną dawkę – wyjaśniała prof. Anna Bodzenta-Łukaszyk.

W Polsce ikatybant jest refundowany w leczeniu ostrych napadów HAE tylko u osób dorosłych. Refundacja nie dotyczy leczenia pacjentów poniżej 18. roku życia. Jednym z czynników spustowych napadów HAE są zabiegi medyczne z przerwaniem ciągłości tkanek (chirurgiczne, stomatologiczne, laryngologiczne, ortopedyczne lub diagnostyczne), dlatego przed takim zabiegiem pacjenci z rozpoznaniem wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym powinni otrzymywać tzw. profilaktykę krótkoterminową, która polega na podaniu osoczopochodnego inhibitora C1.

## Profilaktyka długoterminowa

Od niedawna istnieje możliwość stosowania terapii ukierunkowanej na zapobieganie nawracającym napadom HAE. – Każdy pacjent powinien być poddany ocenie pod kątem profilaktyki długoterminowej podczas każdej kontrolnej wizyty lekarskiej. W Polsce jako leczenie off-label możemy stosować androgeny atenuowane lub kwas traneksamowy. Trzeba jednak pamiętać, że androgeny mają sporo działań niepożądanych – mówiła specjalistka.

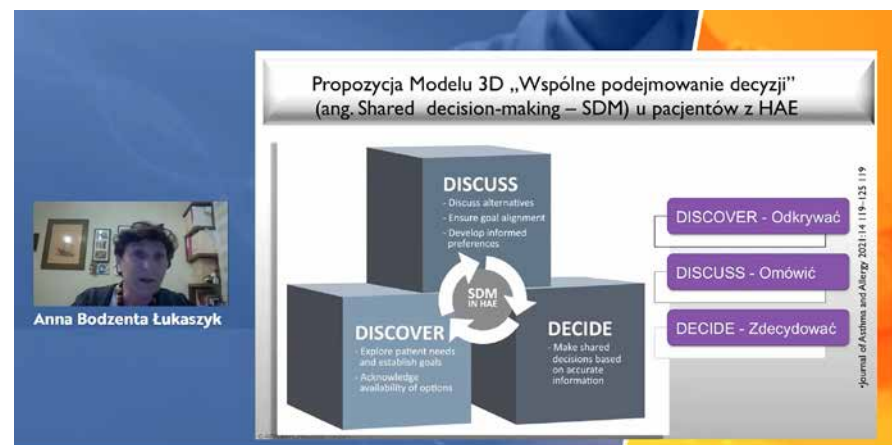
Na świecie w rutynowym leczeniu zapobiegawczym HAE, szczególnie w grupie

chorych z częstymi, zagrażającymi życiu atakami choroby, stosuje się przeciwciała monoklonalne – lanadelumab. Jest to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne, które hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej, przez co uniemożliwia powstanie bradykininy, a w konsekwencji zapobiega obrzękom bradykininozależnym. Lanadelumab podaje się podskórnie co 2–4 tygodni. Lek ten można stosować u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

– Działanie lanadelumabu zaczyna się już po pierwszych 2 tygodniach leczenia. Badanie kliniczne HELP wykazało, że jest on wysoce skuteczny zarówno w zapobieganiu atakom silnym, wymagającym ostrego leczenia, jak i atakom umiarkowanym. Jest to zatem terapia, która daje pacjentom szansę, żeby nie dochodziło u nich do bolesnych i niebezpiecznych napadów. Leczenie zapobiegawcze zdecydowanie poprawia jakość życia chorych. Mogą oni prowadzić normalną aktywność bez strachu przed nieprzewidywalnym atakiem choroby. Kolejnym wyczekiwany przez nas lekiem jest berotralstat, preparat doustny. W kilku krajach zarejestrowany jest już także inhibitor C1 podawany podskórnie – zakończyła prof. Anna Bodzenta-Łukaszyk.

Tekst jest relacją z konferencji „Luty miesiącem chorób rzadkich. Obrzęki brzuszne, jamy ustnej, gardła, kończyn, alergologia... a może zagrożenie życia?” pod kierownictwem naukowym prof. dr. hab. n. med. Tomasza Grodzickiego. Zawiera informacje omówione podczas wykładów: „HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – jak diagnozować?” prof. dr. hab. n. med. Ewy Czarnobilskiej oraz „HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – jak i gdzie leczyć?” prof. dr. hab. n. med. Anny Bodzenty-Łukaszyk.

Materiał dla lekarzy, przygotowany z inicjatywy i sponsorowany przez Takeda. Copyright © 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Wszystkie prawa zastrzeżone. Wszystkie znaki handlowe są własnościami ich prawowitych właścicieli. C-APROM/PL/HAE/0040, 03/2021



Źródło: Słm z wykładu prof. Anny Bodzenty-Łukaszyk