

**PRACA SPECJALNA/SPECIAL PAPER**

# Obrzęk naczynioruchowy. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA)

Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA)

Roman J. Nowicki<sup>1</sup>, Elżbieta Grubska-Suchanek<sup>1</sup>, Grzegorz Porębski<sup>2</sup>, Marek L. Kowalski<sup>3</sup>, Karina Jahnz-Różyk<sup>4</sup>, Tomasz Matuszewski<sup>4</sup>, Lidia Rudnicka<sup>5</sup>, Marek Kulus<sup>6</sup>, Wioletta Barańska-Rybak<sup>1</sup>, Rafał Czajkowski<sup>7</sup>, Zbigniew Doniec<sup>8</sup>, Cezary Kowalewski<sup>9</sup>, Beata Kręcisz<sup>10</sup>, Magdalena Lange<sup>1</sup>, Joanna Narbutt<sup>11</sup>, Małgorzata Olszewska<sup>5</sup>, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło<sup>1</sup>, Aneta Szczerkowska-Dobosz<sup>1</sup>, Radosław Śpiewak<sup>12</sup>, Magdalena Trzeciak<sup>1</sup>, Aleksandra Wilkowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

<sup>2</sup>Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński, Centrum Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Polska

<sup>3</sup>Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

<sup>4</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

<sup>6</sup>Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieków Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

<sup>7</sup>Katedra Dermatologii i Wenerologii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

<sup>8</sup>Klinika Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy im. Jana i Ireny Rudników w Rabce, Polska

<sup>9</sup>Klinika Dermatologii i Immunodermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

<sup>10</sup>Klinika Dermatologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

<sup>11</sup>Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

<sup>12</sup>Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

Artykuł pierwotnie opublikowano jako:

Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porębski G, Kowalski ML, Jahnz-Różyk K, Matuszewski T, Rudnicka L, Kulus M, Barańska-Rybak W, Czajkowski R, Doniec Z, Kowalewski C, Kręcisz B, Lange M, Narbutt J, Olszewska M, Sokołowska-Wojdyło M, Szczerkowska-Dobosz A, Śpiewak R, Trzeciak M, Wilkowska A. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). *Adv Dermatol Allergol* 2020; XXXVII (4): 445–451. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2020.98226>.

## STRESZCZENIE

Obrzęk naczynioruchowy jest niezapalnym obrzękiem tkanki podskórnej i/lub błon śluzowych. Najczęściej współistnieje z bąblami pokrzywkowymi i traktowany jest jako głęboka odmiana pokrzywki. Rzadziej ma charakter izolowany i występuje w dwóch podstawowych odmianach: nabytej i wrodzonej. Obecnie wyróżnia się 4 typy nabytego obrzęku naczynioruchowego oraz 7 typów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Leczenie zależy od postaci obrzęku naczynioruchowego i czynników przyczynowych. Uwarunkowana genetycznie postać wrodzona stanowi szczególnie duże wyzwanie dla lekarzy wielu specjalności, zwłaszcza dermatologów i alergologów.

## SŁOWA KLUCZOWE

obrzęk naczynioruchowy, ikatybant, ekalantyd, rytuksymab, Berinert, Ruconest, Firazyf, Landelumab.

## ABSTRACT

Angioedema is a non-inflammatory edema of the subcutaneous tissue and/or mucosal membranes. It most commonly coexists with urticaria wheals and is considered to be a deep form of urticaria. Less commonly, it occurs in isolation and can take two basic forms: acquired angioedema and hereditary angioedema. Currently, there are 4 defined types of acquired angioedema and 7 types of hereditary angioedema. Treatment of angioedema depends on its form and etiological factors. Especially the genetic form, i.e. hereditary angioedema, is a considerable challenge for medical specialists, particularly dermatologists and allergists.

## KEY WORDS

angioedema, icatibant, ecallantide, rituximab, Berinert, Ruconest, Firazyf, Landelumab.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. Roman J. Nowicki, Katedra i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Centrum Medycyny Nieinwazyjnej, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, tel. +48 58 584 40 10, e-mail: rnowicki@gumed.edu.pl

## WPROWADZENIE

Obrzęk naczynioruchowy (*angioedema* – AE), opisany po raz pierwszy w 1882 roku przez niemieckiego lekarza Heinricha Quinckego (obrzęk Quinckego), jest niezapalnym, samoograniczającym się obrzękiem tkanki podskórnej i/lub błon śluzowych. Wystąpienie objawów AE wiąże się ze wzrostem przepuszczalności naczyń krwionośnych wywołanym przez wazoaktywne mediatory [1–4]. Obrzęk może współistnieć z pokrzywką lub mieć charakter izolowany (bez towarzyszących bąbli pokrzywkowych) [5].

Najczęstszą manifestacją izolowanego AE są ograniczone, niesymetryczne obrzęki skóry i tkanki podskórnej. Skóra pokrywająca zmiany obrzękowe jest niezmieniona zapalnie i nie swędzi. Obrzęki utrzymują się zwykle od 48 do 72 godzin, są pojedyncze lub pojawiają się w kilku miejscach. Najczęściej dotyczą skóry twarzy, głównie warg i powiek, mogą występować także na tu-

łowiu, kończynach oraz w okolicy narządów płciowych. W niektórych przypadkach obrzęki obejmują również błony śluzowe dróg oddechowych – w tej postaci ostry obrzęk gardła i krtani może stanowić zagrożenie dla życia chorego. Rzadszą i często niewłaściwie rozpoznawaną manifestacją AE są zmiany w przewodzie pokarmowym, którym towarzyszą bóle, nudności, wymioty i biegunka. Nasilone obrzęki w tej lokalizacji mogą imitować objawy „ostrego brzucha”. W szczególnie nietypowych postaciach AE mogą się pojawić objawy ze strony układu moczowego, narządu ruchu oraz ośrodkowego układu nerwowego [2, 5–10].

Izolowany obrzęk naczynioruchowy występuje w dwóch podstawowych odmianach:

- 1) nabytej (*acquired angioedema* – AAE) i
- 2) wrodzonej (*hereditary angioedema* – HAE).

Obecnie wyróżnia się 4 typy AAE oraz 7 typów HAE (tab. 1) [6, 10–23].

**TABELA 1.** Klasyfikacja izolowanego (bez obecności pokrzywki) obrzęku naczynioruchowego

<b>Nabyty (AAE)</b>	idiopatyczny	zależny od histaminy (AAE-IH)
		niezależny od histaminy (AAE-InH)
	o znanym mechanizmie	z niedoboru C1-INH (AAE-C1-INH)
		indukowany ACE-I (AAE-ACE-I)
<b>Wrodzony (HAE)</b>	z niedoborem C1-INH (HAE-C1-INH)	ze zmniejszonym stężeniem C1-INH, typ 1 (HAE-1)
		z obniżoną aktywnością C1-INH, typ 2 (HAE-2)
	z prawidłowym C1-INH (HAE-nC1-INH)	z mutacją genu czynnika XII (HAE- FXII)
		z mutacją genu angiopoetyny (HAE-ANG)
		z mutacją genu plazminogenu (HAE-PLG)
		z mutacją genu kininogenu 1 (HAE-KNG1)
	o nieznanym podłożu (HAE-UNK)	

### NABYTY OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY (AAE)

Istnieje wiele różnych przyczyn AAE, w większości są to te same czynniki, które odpowiadają za powstawanie zmian pokrzywkowych. Obrzęk może być wywołany niektórymi lekami, jak również może stanowić manifestację różnych chorób. W części przypadków nie jesteśmy w stanie ustalić przyczyny zmian obrzękowych dostępnymi metodami diagnostycznymi – rozpoznajemy wówczas postać idiopatyczną obrzęku.

Odmiany AAE:

- 1) AAE-IH – zależny od histaminy (*idiopathic histaminergic AAE*),
- 2) AAE-InH – niezależny od histaminy (*idiopathic non-histaminergic AAE*),
- 3) AAE-C1-INH – związany z niedoborem C1-INH (*AAE with C1 inhibitor deficiency*),
- 4) AAE-ACE-I – związany z leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny (*AAE related to ACE-I*).

### NABYTY OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY ZALEŻNY OD HISTAMINY (AAE-IH)

Jest to jedna z najczęstszych odmian izolowanego AE. Mechanizm tej postaci obrzęku wiąże się z aktywacją komórek tucznych zależną od IgE lub niezależną od IgE oraz z uwalnianiem histaminy, dlatego jest określany jako obrzęk „histaminergiczny”. Bodźcami wyzwalającymi tę odmianę obrzęku mogą być, podobnie jak w pokrzywce, różne czynniki, takie jak leki, pokarmy, jady owadów i inne alergenów środowiskowe oraz czynniki fizyczne. Niejednoznaczny jest związek AAE-IH z ogniskami infekcji i chorobami autoimmunologicznymi. Gdy nie udaje się wykryć czynnika odpowiedzialnego za aktywację komórek tucznych, rozpoznaje się postać idiopatyczną obrzęku [2, 5]. Choroba może się pojawić w każdym wieku. Obrzęk najczęściej występuje w postaci ostrej, niekie-

dy ma charakter przewlekły, nawracający. Objawy dotyczą głównie twarzy, przede wszystkim warg i powiek, rzadziej dochodzi do obrzęku krtani i zajęcia śluzówki przewodu pokarmowego. Wywiad rodzinny w kierunku AE jest ujemny [2].

Diagnostyka: istotna jest próba poszukiwania czynników odpowiedzialnych za wywoływanie objawów i chorób współistniejących oraz wykluczenie innych odmian AAE i HAE [2, 18].

Leczenie: leki przeciwhistaminowe, niekiedy w zwiększonej dawce dobowej, podobnie jak w pokrzywce, a w postaciach ostrych dodatkowo glikokortykosteroidy (GKS) i adrenalina [2].

### NABYTY IDIOPATYCZNY OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY NIEZALEŻNY OD HISTAMINY (AAE-INH)

Przyczyny i obraz kliniczny tej odmiany obrzęku są podobne jak w AAE-InH, ale objawy nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych, stąd określenie obrzęk „niehistaminergiczny”. Mediatorem odpowiedzialnym za pojawienie się zmian obrzękowych w AAE-InH jest głównie bradykinina, nie można wykluczyć również roli leukotrienów, prostaglandyn lub czynnika aktywującego płytki [2]. Choroba dotyczy zwykle osób w średnim wieku, nieznacznie częściej chorują kobiety. W większości przypadków występują obrzęki w obrębie twarzy, ok. 1/3 pacjentów ma również objawy ze strony górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Ta odmiana obrzęku, podobnie jak AAE-IH, nie ma charakteru rodzinnego [2, 20].

Diagnostyka: taka sama jak w AAE-IH.

Leczenie: dobre wyniki u dużej części chorych uzyskuje się, stosując kwas traneksamowy – syntetyczny aminokwas o działaniu przeciwkrwotocznym. U pacjentów z przeciwwskazaniami do jego przyjmowania można podjąć próbę stosowania GKS, cyklosporyny A lub oma-

lizumabu. Odmienna odpowiedź poszczególnych pacjentów z AAE-InH na różne metody terapii świadczy o heterogenności tej odmiany obrzęku oraz udziale różnych mediatorów w patomechanizmie choroby [2, 22, 23].

#### NABYTY OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY ZWIĄZANY Z NIEDOBOREM INHIBITORA (AAE-C1-INH)

Ta postać schorzenia rozpoznawana jest u chorych z niedoborem inhibitora C1 bez mutacji w genie C1-INH (*SERPING1*) i bez rodzinnego wywiadu w kierunku obrzęku [2]. Obniżony poziom C1-INH w tej postaci AE może wynikać z jego wzmożonego zużycia bądź wytwarzania przeciwciał neutralizujących C1-INH. Takie zjawisko występuje w przebiegu chorób limfoproliferacyjnych, gammapatii, jak również u osób ze schorzeniami autoimmunologicznymi, np. toczeniem rumieniowatym układowym [2, 10, 24].

AAE-C1-INH występuje u osób dorosłych obu płci, zwykle po 40. roku życia. Obrzęk najczęściej obejmuje twarz, język, jęczyzek i górne drogi oddechowe, ale może pojawić się także w każdym innym umiejscowieniu. Objawy ze strony przewodu pokarmowego występują znacznie rzadziej niż we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru C1 [2, 24].

Diagnostyka: podstawowe znaczenie ma wykrycie obniżonego poziomu C1-INH w surowicy. U większości pacjentów poziom ten nie przekracza 50% normy, chociaż u niektórych, szczególnie w początkowej fazie schorzenia, zaburzenia w zakresie C1-INH mogą być ewidentne tylko w czasie napadu obrzęku. Charakterystyczna dla tej postaci jest też redukcja surowiczego poziomu C4 i C1q. Jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań są niejednoznaczne, do ostatecznego potwierdzenia niezbędne może być oznaczenie mutacji genu *SERPING1* [2].

U wszystkich pacjentów z rozpoznaniem AAE-C1-INH konieczne jest przeprowadzenie badań w celu potwierdzenia lub wykluczenia schorzeń współistniejących, np. rozrostów limforetikularnych, gammapatii monoklonalnych (*monoclonal gammopathy of uncertain significance* – MGUS) lub chorób autoimmunologicznych. Zaleca się wykonanie takich badań laboratoryjnych, jak morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego, proteinogram, elektroforeza białek surowicy, analiza łańcuchów lekkich w dobowej zbiorce moczu. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w badaniach morfologicznych wskazane jest pogłębienie badań hematologicznych [2, 10, 25].

Leczenie: polega przede wszystkim na terapii chorób, które mogą leżeć u podłoża obrzęku. Jeśli takie postępowanie nie jest możliwe bądź jest nieskuteczne, a obrzęki mają charakter gwałtowny, należy włączyć terapię przeciwobrzękową. U niektórych pacjentów można uzyskać

zmniejszenie częstości występowania i nasilenia obrzęków poprzez zastosowanie suplementacji C1-INH, ale część chorych nie odpowiada na to leczenie, co jest związane z niezwykle szybkim katabolizmem tego inhibitora. Można też podjąć próbę zastosowania antagonisty receptora bradykininowego typu 2 (ikatybant) lub osoczowego inhibitora kalikreiny (ekalantyd) [2, 26]. Istnieją doniesienia na temat dobrego efektu terapeutycznego po zastosowaniu rytuksymabu – monoklonalnego przeciwciała anty-CD20 [27, 28]. Atenuowane androgeny są mniej skuteczne niż we wrodzonej postaci obrzęku z niedoboru C1-INH. Jako profilaktykę obrzęków zaleca się stosowanie kwasu traneksamowego [2].

#### NABYTY OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY ZWIĄZANY Z LECZENIEM INHIBITORAMI KONWERTAZY ANGIOTENSYNY (AAE-ACE-I)

Patomechanizm tego schorzenia wiąże się z wpływem ACE-I na metabolizm bradykininy. Konwertaza angiotensyny bierze udział w rozpadzie bradykininy do nieaktywnych metabolitów. Zahamowanie aktywności konwertazy poprzez podanie jej inhibitorów powoduje wzrost stężenia bradykininy i rozwój obrzęku. Choroba dotyczy ok. 0,5% pacjentów leczonych ACE-I. Wystąpieniu obrzęku sprzyja współistnienie innych czynników hamujących katabolizm bradykininy [2, 29]. Jednoczesne stosowanie z ACE-I innych leków, m.in. leków immunosupresyjnych lub blokerów kanałów wapniowych, zwiększa ryzyko pojawienia się obrzęków naczynioruchowych [30]. Ta odmiana obrzęku występuje zwykle u osób powyżej 65. roku życia, częściej u kobiet. Objawy najczęściej rozwijają się w krótkim czasie po rozpoczęciu terapii ACE-I, chociaż opisano także przypadki wystąpienia obrzęku po wielu latach dobrej tolerancji leku. Objawy dotyczą przede wszystkim twarzy, głównie warg i powiek, okolic szyi, jak również języka i górnych dróg oddechowych; mogą mieć charakter łagodny, ale opisano również przypadki śmiertelne związane z obrzękiem krtani. Rzadko opisywane są objawy ze strony przewodu pokarmowego [2].

Diagnostyka: ustalenie związku objawów obrzęku z przyjmowaniem ACE-I.

Leczenie: jak najszybsze odstawienie leku wywołującego objawy. Kontynuowanie terapii może prowadzić do znacznej progresji obrzęku i zgonu pacjenta. Opisywano przypadki utrzymywania się objawów, zwykle o łagodniejszym przebiegu, pomimo odstawienia ACE-I. Może to dotyczyć pacjentów z genetycznym defektem metabolizmu bradykininy lub tych, u których lek spowodował AAE-InH [31]. W terapii uporczywych, nawracających obrzęków pomocne może być stosowanie *off label* ikatybantu – leku zarejestrowanego do leczenia wrodzonego obrzęku wywołanego niedoborem inhibitora C1 [32].

Dostępne dane wskazują, że antagoniści receptora angiotensyny II (*angiotensin receptor blockers* – ARB) stanowią bezpieczną alternatywę dla ACE-I u pacjentów z nadwrażliwością na te leki [33, 34].

## WRODZONY OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY (HAE)

Obrzęk w postaci wrodzonej jest uwarunkowany genetycznie. U największej liczby chorych w tej grupie czynnikiem etiopatogenetycznym obrzęku jest zmniejszenie stężenia lub brak aktywności inhibitora składowej C1 układu dopełniacza (C1-INH). Defekt ten jest wynikiem mutacji w jednym z dwóch alleli genu *SERPING1*, kodującego C1-INH [2, 6]. Inhibitor jest białkiem osoczkowym zbudowanym z 478 aminokwasów o łącznej masie 105 kD, wytwarzanym w wątrobie oraz przez monocyty i megakariocyty. C1-INH zapobiega spontanicznej aktywacji klasycznej drogi dopełniacza poprzez hamowanie proteazy serynowej. Wpływa ponadto na aktywację kalikreiny i plazminy w układzie fibrynolitycznym, a także czynnika XI w układzie krzepnięcia i zaktywowanego czynnika XIIa. Niedobór lub upośledzenie funkcji C1-INH prowadzi do nadmiernej syntezy kininopodobnego fragmentu C2b dopełniacza oraz bradykininy. Bradykinina wiąże się z receptorem bradykininowym B2, co powoduje zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych i powstanie obrzęku.

Wraz z rozwojem badań genetycznych wyjaśniono patomechanizm niektórych innych postaci wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, bez obecności defektu C1-INH. Do tej pory opisano postaci obrzęku z mutacją genu czynnika XII układu krzepnięcia, z mutacją genu plazminogenu, z mutacją genu angiopoetyny i z mutacją genu kininogenu 1. U części chorych przyczyna obrzęku wrodzonego jest nieznana [6, 10, 11].

Odmiany HAE:

- 1) z niedoborem C1-INH (HAE-C1-INH):
  - a) HAE-1 – ze zmniejszonym stężeniem C1-INH (*hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency*),
  - b) HAE-2 – z zaburzeniem funkcji C1-INH (*hereditary angioedema due to C1-inhibitor dysfunction*);
- 2) z prawidłowym C1-INH (HAE-nC1-INH):
  - a) HAE-FXII – z mutacją genu czynnika XII (*hereditary angioedema due to a mutation in factor XII*),
  - b) HAE-PLG – z mutacją genu plazminogenu (*hereditary angioedema due to a mutation plasminogen*),
  - c) HAE-ANG – z mutacją genu angiopoetyny 1 (*hereditary angioedema due to a mutation angiopoietin 1*),
  - d) HAE-KNG1 – z mutacją genu kininogenu 1 (*hereditary angioedema due to a mutation kininogen-1*),
  - e) HAE-UNK – o nieznanym przyczynie (*hereditary angioedema of unknown origin*).

W zależności od udziału poszczególnych mediatorów w patomechanizmie obrzęku wyróżnia się jego formy związane z mediatorami komórek tucznych (głównie z histaminą) oraz niezależne od histaminy. Do tej drugiej grupy należą przede wszystkim obrzęki izolowane (niezwiązane z pokrzywką), a szczególnie ich postaci wrodzone, w których mediatorem jest głównie bradykinina (tab. 2) [2, 6, 15]. Udział poszczególnych mediatorów w różnych odmianach obrzęku naczynioruchowego wpływa zarówno na obraz kliniczny choroby, jak i reakcję na leczenie (tab. 3) [18, 19].

## WRODZONY OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY Z NIEDOBORU C1-INH (HAE-C1-INH)

Występuje w 2 postaciach:

- a) HAE-1 – postać związana z ilościowym niedoborem inhibitora C1 esterazy, najczęstsza odmiana HAE,

**TABELA 2.** Udział mediatorów w poszczególnych odmianach obrzęku naczynioruchowego

<b>Indukowane bradykininą</b>	z niedoborem lub defektem C1-INH	wrodzone	HAE-1, HAE-2
		nabyte	AAE-C1-INH
	z prawidłowym C1-INH	wrodzone	HAE-nC1-INH (HAE-FXII, HAE-ANG, HAE-PLG, HAE-KNG1, HAE-UNK)
		nabyte	AAE-ACE-I
<b>Indukowane mediatorami mastocytów</b>	mediowane IgE	z anafilaksją lub pokrzywką	
	niezależne od IgE	z pokrzywką	
<b>Wywołane nieznanymi mediatorami</b>	idiopatyczne		

**TABELA 3.** Kliniczne i terapeutyczne różnice pomiędzy obrzękiem zależnym i niezależnym od histaminy

Cechy kliniczne	Typ obrzęku naczynioruchowego	
	obrzęk zależny od histaminy	obrzęk niezależny od histaminy
początek	nagły (minuty)	powolny (godziny)
czas trwania	12–24 godziny	48–72 godziny lub dłużej
współistnienie pokrzywki	często	nigdy
obrzęk krtani	może wystąpić	może wystąpić
skurcz oskrzeli	często	rzadko
bóle brzucha	możliwe	częste
spadek ciśnienia	często	rzadko
skuteczność LP, GKS, adrenaliny	dobry efekt	brak efektu

LP – leki przeciwhistaminowe, GKS – glikokortykosteroidy.

b) HAE-2 – postać z obniżoną aktywnością inhibitora C1 przy jego prawidłowym stężeniu, znacznie rzadsza.

U podłoża schorzenia leży mutacja w jednym z dwóch alleli genu *SERPING1* (*serpin family G member*) kodującego C1-INH. Jest to cecha dziedziczona autosomalnie dominująco, dlatego u większość chorych ma dodatni wywiad rodzinny. W ok. 20–25% przypadków opisano mutacje *de novo* odpowiedzialne za powstanie choroby; w takich sytuacjach wywiad rodzinny jest ujemny [1, 10, 35]. Defekt genu jest obecny już po urodzeniu, jednak objawy bardzo rzadko pojawiają się w wieku noworodkowym lub niemowlęcym [36]. Chorobę stwierdza się zwykle wczesnie, najczęściej pomiędzy 5. a 11. rokiem życia, ale niekiedy pierwszy incydent obrzęku występuje u osób dorosłych. Objawy mają postać obrzęków głębokich warstw skóry i tkanki podskórnej o różnym umiejscowieniu (twarz, klatka piersiowa, kończyny, okolice narządów płciowych). Obrzęk może dotyczyć również błon śluzowych gardła, krtani oraz przewodu pokarmowego. Nasilenie zmian jest bardzo zróżnicowane u poszczególnych osób – od postaci skąpoobjawowych lub bezobjawowych do bardzo ciężkiego przebiegu z licznymi atakami obrzęku, które stanowią zagrożenie dla życia pacjenta [2, 6, 10].

Napady obrzęku najczęściej są wyzwalane przez takie czynniki, jak zabiegi medyczne, uraz mechaniczny, wysiłek fizyczny, infekcje lub stres. U kobiet nasilenie objawów obserwuje się niekiedy w okresie dojrzewania i ciąży, co wiąże się ze wzrostem stężenia estrogenów. Ponadto niektóre leki, m.in. doustne środki antykoncepcyjne, preparaty stosowane w hormonalnej terapii zastępczej czy ACE-I, mogą zwiększać częstość i intensywność ataków [6, 37].

Diagnostyka: istotne są dane z wywiadu wskazujące na występowanie nawracających incydentów obrzęku naczynioruchowego bez obecności bąbli pokrzywkowych,

które nie reagują na leki klasycznie stosowane w stanach obrzękowych, takie jak leki przeciwhistaminowe, GKS czy adrenalina. Pacjenci z tą postacią choroby często zgłaszają także obrzęki krtani oraz nawracające, najczęściej kilkudniowe bóle brzucha. W wywiadzie należy wykluczyć stosowanie przez chorego ACE-I, a także zwrócić uwagę na inne leki i alergen, które mogą być przyczyną objawów. Bardzo istotne jest ustalenie, czy podobne objawy występowały u kogoś z członków rodziny, co z dużym prawdopodobieństwem pozwala na potwierdzenie HAE. Badania laboratoryjne w tej postaci obrzęku opierają się przede wszystkim na pomiarze składowych układu dopełniacza – głównie stężenia i aktywności inhibitora C1 oraz składowej C4. Aktywność C1-INH najczęściej nie przekracza 30% normy. Powyższe oznaczenia powinno się wykonywać dwukrotnie w odstępach 1–3 miesięcy z różnych próbek krwi. Uzyskanie prawidłowych wartości tych parametrów u chorego z klinicznym podejrzeniem HAE-C1-INH wymaga powtórzenia badań w czasie napadu obrzęku. Poziom składowej C4 u większości chorych jest obniżony również w okresie bezobjawowym, zarówno w HAE-1, jak i w HAE-2 [2, 6, 10, 38].

W różnicowaniu postaci wrodzonej HAE-C1-INH z postacią nabytą AAE-C1-INH oprócz wywiadu rodzinnego i wieku wystąpienia pierwszych objawów oraz wykluczenia chorób współistniejących istotne znaczenie ma poziom składowej C1q. Parametr ten jest obniżony u ok. 75% chorych z AAE-C1-INH, natomiast w HAE-C1-INH jest najczęściej prawidłowy [2, 6, 38, 39]. Wykonanie badań genetycznych (mutacje genu *SERPING1*) jest zwykle konieczne w przypadkach trudnych diagnostycznie, np. z ujemnym wywiadem rodzinnym i późnym początkiem objawów, a także w celu różnicowania z wrodzonymi obrzękami z prawidłowym poziomem i aktywnością C1-INH [6, 10].

Leczenie różni się w zależności od fazy choroby. U pacjentów z HAE-C1-INH istotne jest wykrycie i wy-

eliminowanie czynników wywołujących i zaostrzających objawy, takich jak przyjmowanie ACE-I czy preparatów zawierających estrogeny [2].

W ostrym ataku obrzęku należy zastosować inhibitor składowej C1 dopełniacza (C1-INH). W tej grupie wyróżnia się preparaty osoczopochodne – pdC1-INH (Berinert) oraz rekombinowane – rhC1-INH (Ruconest). Leki te podaje się doustnie w dawce przeliczanej na kilogram masy ciała: Berinert – 20 j./kg m.c., Ruconest – 50 j./kg m.c. Przy nasilonych objawach pacjent wymaga czasem powtórzenia dawki leku [2, 10, 40].

Alternatywą dla leczenia substytucyjnego jest stosowanie antagonisty receptora bradykininowego typu 2 (Firazyr). Lek jest podawany podskórnie w stałej dawce 30 mg w postaci gotowego roztworu w ampułkostrzykawce. Niekiedy pacjent wymaga podania kolejnej dawki – należy ją zaaplikować 6 godzin po pierwszej iniekcji.

W Polsce leczenie osoczopochodnymi i rekombinowanymi preparatami C1-INH oraz antagonistą receptora bradykininowego jest refundowane tylko w ostrych, zagrożających życiu atakach HAE-C1-INH, obejmujących gardło, krtani lub jamę brzuszną. U dzieci pełna refundacja dotyczy tylko preparatu Berinert. Ruconest jest refundowany od 13. roku życia, a Firazyr nie jest objęty refundacją dla pacjentów pediatrycznych. Wszystkie aktualnie stosowane w Polsce leki do przerywania napadu są dopuszczone do samodzielnego przyjmowania przez pacjenta w warunkach domowych.

Chorzy i/lub ich opiekunowie powinni być regularnie szkoleni w zakresie prawidłowego i bezpiecznego stosowania leku, aby w razie pierwszych objawów obrzęku mogli samodzielnie rozpocząć terapię. Wczesne wstrzyknięcie leku ogranicza nasilenie objawów i skraca czas trwania napadu. Wszystkich chorych z rozpoznaniem HAE należy zaopatrzyć w leki do samodzielnego zastosowania, w ilości wystarczającej do leczenia 2 napadów, które powinni mieć zawsze przy sobie.

W przypadku braku wymienionych wyżej preparatów można zastosować w ostrym ataku obrzęku świeżo mrożone osocze. Inny lek skuteczny w leczeniu ostrych napadów obrzęku, bloker kalikreiny (ekalantyd) jest w Polsce niedostępny [10, 40, 41].

Leczenie przewlekłe zapobiegające ostrym atakom obrzęku u chorych z HAE-C1-INH polega na długotrwałym, stałym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości ataków. Decyzja o włączeniu tego typu terapii zależy przede wszystkim od częstości występowania, nasilenia i umiejscowienia obrzęków, skuteczności leczenia doraźnego przerywającego obrzęki oraz od sytuacji społeczno-zawodowej chorego.

W profilaktyce lekiem pierwszego wyboru jest osoczopochodny C1-INH podawany podskórnie co 3–4 dni lub lanadelumab podawany podskórnie co 2 tygodnie [2,

40, 42, 43]. Lanadelumab jest przeciwciałem monoklonalnym, swoistym inhibitorem kalikreiny w układzie kalikreina–kinina. W badaniach stwierdzono dużą i trwałą skuteczność tego leku w hamowaniu aktywności kalikreiny osoczowej, co wiązało się z istotną redukcją częstości występowania napadów HAE [40, 41].

Alternatywą dla tej terapii długoterminowej jest stosowanie pochodnych androgenowych (danazol, stanazolol). Są one skuteczne w zapobieganiu ostrym napadom obrzęku u większości chorych z HAE-C1-INH, lecz ich stosowanie ograniczają liczne działania niepożądane. Ponadto leki te nie mogą być podawane dzieciom oraz kobietom w ciąży i w czasie laktacji. Dawkę dobiera się indywidualnie u każdego chorego. Nie zaleca się długotrwałego stosowania dawki przekraczającej 200 mg danazolu dziennie [2, 44].

Leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy) podaje się w przypadku przeciwwskazań lub braku dostępności innych leków. Preparaty te mogą być również stosowane u dzieci. Kwas traneksamowy stosuje się doustnie, najczęściej w dawce 30–50 mg/kg m.c. w 2–3 dawkach podzielonych. Tolerancja leku jest zazwyczaj dobra. Należy unikać stosowania tego preparatu u chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy [2, 6, 40].

Leczenie krótkoterminowe zapobiegające napadom należy stosować u chorych z HAE-C1-INH przed zabiegami medycznymi związanymi z mechanicznym uciskiem i urazami w jamie ustnej, gardle i krtani oraz przed zabiegami związanymi z przerwaniem ciągłości tkanek, które mogą indukować napad. Lekiem z wyboru w tych sytuacjach jest osoczopochodny C1-INH. Preparat powinien być zastosowany w dawce terapeutycznej co najmniej 6 godzin przed zabiegiem. W przypadku braku dostępności inhibitora należy zastosować świeżo mrożone osocze [2, 45].

## WRODZONY OBRZĘK NACZYNIORUCHOWY Z PRAWIDŁOWYM C1-INH (HAE-NC1-INH)

Ta odmiana izolowanego obrzęku naczynioruchowego dotyczy pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym, u których stężenie i aktywność inhibitora C1 jest prawidłowa. Wyróżnia się 4 typy obrzęku z zaburzeniami genetycznymi i jeden o nieznanym podłożu:

- 1) HAE-FXII – z mutacją genu czynnika XII układu krzepnięcia,
- 2) HAE-PLG – z mutacją genu plazminogenu,
- 3) HAE-ANG – z mutacją genu angiopoetyny 1,
- 4) HAE-KNG1 – z mutacją genu kininogenu1 oraz
- 5) HAE-UNK – obrzęk naczynioruchowy o nieznanym podłożu, w którym nie udaje się wykryć mutacji sprawczej [2, 6, 10, 46, 47].

Obraz kliniczny, diagnostyka i terapia tej postaci obrzęku są identyczne jak w HAE-C1-INH. Ostateczne różnicowa-

**TABELA 4.** Wyniki badań laboratoryjnych w diagnostyce obrzęku naczynioruchowego

Typ AE	Stężenie C1-INH	Aktywność C1-INH	Stężenie C4	Stężenie C1q	Inne badania
HAE-1	obniżenie	obniżenie	obniżenie	norma	mutacja genu <i>SERPING1</i>
HAE-2	norma lub podwyższenie	obniżenie	obniżenie	norma	mutacja genu <i>SERPING1</i>
HAE-FXII, HAE-ANG, HAE-PLG, HAE-KNG1	norma	norma	norma	norma	mutacja odpowiedniego genu
HAE-UNK	norma	norma	norma	norma	brak uchwytnych zaburzeń genetycznych
AAE-C1-INH	norma lub obniżenie	obniżenie	obniżenie	obniżenie	przeciwciała przeciw C1-INH obecne lub nieobecne
AAE-IH, AAE-InH, AAE-ACE-I	norma	norma	norma	norma	brak uchwytnych zaburzeń genetycznych

nie wymaga wykonania badań genetycznych. W przypadku obecności autoprzeciwciał przeciwko C1-INH konieczne są wykonywanie plazmaferezy oraz stosowanie leków cytostycznych, androgenów i kwasu traneksamowego.

Typowe wyniki badań laboratoryjnych w diagnostyce poszczególnych odmian izolowanego obrzęku naczynioruchowego przedstawiono w tabeli 4 [2, 6, 48].

## MONITOROWANIE PACJENTÓW Z HAE

Ocenę aktywności choroby i jakości życia chorych powinno się przeprowadzać podczas regularnych wizyt kontrolnych w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu HAE. Pacjenci z niestabilnym przebiegiem choroby wymagają częstszych kontroli. Pomiar stężenia C4 oraz stężenia lub aktywności C1-INH służy do monitorowania efektu terapii u pacjentów z HAE-1/2 i AAE-C1-INH.

Chorzy z kolejnym epizodem obrzęku w obrębie jamy ustnej i/lub krtani powinni być hospitalizowani na oddziałach z możliwością wykonania pilnej intubacji i zastosowania mechanicznej wentylacji.

Dzieci rodziców, u których rozpoznano HAE, należy niezwłocznie zbadać pod kątem tej choroby [40].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)/LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-26.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602-16.

- Kaplan AP. Angioedema. *World Allergy Organ J* 2008; 1: 103-13.
- Quincke H. Über akute sumpschriebenedhautoderm. *Monatshe Prakt Dermatol* 1982; 1: 129-31.
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006; 175: 1065-70.
- Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73: 1575-96.
- Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 182-99.
- Bork K, Brehler R, Witzke G, et al. Blindness, tetraspasticity and other signs of irreversible brain damage in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 520-1.
- Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 692-7.
- Porębski G, Gocki J, Juchacz A i wsp. Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru C1 – stanowisko sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część I: klasyfikacja, patofizjologia, objawy kliniczne i rozpoznanie. *Alergol Pol* 2018; 5: 98-108.
- Łukowska-Smorawska K, Samochocki Z. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy. *Alergoprofil* 2014; 10: 45-50.
- Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15: 72.
- Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2020; 382: 1136-48.
- Belbezier A, Bocquet A, Bouillet L. Idiopathic angioedema: current challenges. *J Asth Allergy* 2020; 13: 137-44.
- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 373-88.
- Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy* 2019; 74: 2479-81.
- Veronez CL, Grumach AS. Angioedema without urticaria: novel findings which must be measured in clinical setting. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20: 253-60.
- Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Int Med* 2019; 59: 8-13.



19. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 311-7.
20. Bygum A, Vestergaard H. Acquired angioedema – occurrence, clinical features and associated disorders in a Danish nationwide patient cohort. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 149-55.
21. Bucher MC, Petkovic T, Helbling A, Steiner UC. Idiopathic non-histaminergic acquired angioedema: a case series and discussion of published clinical trials. *Clin Trans Allergy* 2017; 7: 27.
22. Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema phenotypes: disease expression and classification. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 162-9.
23. Faisant C, Du Thanh A, Mansard C, et al. Idiopathic non histaminergic angioedema: successful treatment with omalizumab in five patients. *J Clin Immunol* 2017; 37: 80-4.
24. Zingale IC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 669-90.
25. Casteli R, Deliliers DL, Zingale LC. Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency. *Haematologica* 2007; 92: 716-8.
26. Patel NS, Fung SM, Zanichelli A. Ecallantide for treatment of acute attacks of acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 72-7.
27. Branellec A, Bouillet I, Javaud N, et al. Acquired C1-inhibitor deficiency: 7 patients treated with rituximab. *J Clin Immunol* 2012; 32: 936-41.
28. Hassan A, Amarger S, Tridon A, et al. Acquired angioedema responding to rituximab. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 733-4.
29. Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *JAMA* 1997; 278: 232-3.
30. Montinaro V, Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema. *Int Immunopharmacol* 2020; 78: 106081.
31. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens* 2011; 29: 2273-7.
32. Bas M, Greve J, Stelter K, et al. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med* 2010; 56: 278-82.
33. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1582-9.
34. Rasmussen ER, Pottgård A, Bygum A, et al. Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors – a nationwide registry-based cohort study. *J Intern Med* 2019; 285: 553-61.
35. Kaplan AP, Joseph K. Complement, kinins and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 57: 207-15.
36. Czarnobilska E, Bulanda M. Wrodzony obrzęk naczynio-ruchowy u dzieci. *Alergia Astma Immunol* 2018; 23: 193-8.
37. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med* 2019; 80: 391-8.
38. Giavina-Bianci P, Arruda LK, Aun MV, et al. Brazilian guidelines for hereditary angioedema management – 2017 update part 1: definition, classification and diagnosis. *Clinics* 2018; 73: e310.
39. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *Invest Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 212-21.
40. Porębski G, Gocki J, Juchacz A i wsp. Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru C1 – stanowisko sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych. *Alergol Pol* 2018; 5: 109-20.
41. Bork K, Bernstein JA, Maching T, Craig TJ. Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. *J Emerg Med* 2016; 50: 567-80.
42. Busse PJ, Farkas H, Banerji A, et al. Lanadelumab for the prophylactic treatment of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a review of preclinical and phase I studies. *BioDrugs* 2019; 33: 33-43.
43. Bova M, Valeriewa A, Wu MA, et al. Lanadelumab injection treatment for the prevention of hereditary angioedema (HAE): design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 3635-46.
44. Porębski G, Obtulowicz K. Atenuowane androgeny w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. *Alergol Immunol* 2015; 12: 21-5.
45. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor: a long-term survey. *Allergy* 2012; 67: 1586-93.
46. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M. Mutation of the angiotensinogen (ANGPT1) associated with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1009-17.
47. Bork Z, Zibat A, Ferrari DM, et al. Hereditary angioedema in a single family with specific mutations in both plasminogen and SERPING1 genes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 215-23.
48. Nowicki RJ. Choroby alergiczne: obrzęk naczynioruchowy. W: *Interna Szczeklika* 2019. Gajewski P (red.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019; 2214-20.