

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu III – opis przypadku

Hereditary angioedema type III – case report

Katarzyna Waligóra-Dziwak, Magdalena Woźniak, Dorota Jenerowicz, Zygmunt Adamski, Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

STRESZCZENIE

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) to choroba uwarunkowana genetycznie, charakteryzująca się nawrotowymi epizodami obrzęku tkanki podskórnej lub podśluzowej. Charakterystyczną cechą HAE jest brak poprawy stanu klinicznego po zastosowaniu leczenia klasycznego stosowanego w przypadku obrzęku naczynioruchowego, a mianowicie po wdrożeniu terapii lekami przeciwhistaminowymi nowej generacji, preparatami glikokortykosteroidowymi (stosowanymi w leczeniu ogólnym lub wziewnym) oraz po podaniu adrenaliny. Wyróżniamy trzy główne typy HAE: typ I – związany z uwarunkowanym genetycznie zmniejszeniem osoczowego stężenia inhibitora C1 układu dopełniacza (C1-INH), typ II – związany z jego dysfunkcją oraz typ III, w przypadku którego stwierdza się zarówno prawidłowe stężenie, jak i aktywność inhibitora C1. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek 16-letniej pacjentki z rozpoznaniem przewlekłym spontanicznym obrzękiem naczynioruchowym z prawidłową aktywnością oraz stężeniem inhibitora C1 układu dopełniacza, a także podsumowano aktualne doniesienia dotyczące patofizjologii, podłoża genetycznego, obrazu klinicznego, jak również leczenia HAE typu III.

SŁOWA KLUCZOWE

wrodzony obrzęk naczynioruchowy, HAE typu III, bradykinina, kwas traneksamowy.

ABSTRACT

Hereditary angioedema (HAE) is a genetically determined disease characterized by recurrent episodes of subcutaneous or submucosal tissue oedema. Failure to respond to the classical treatment of angioedema with antihistamines, glucocorticosteroids as well as adrenaline is highly characteristic for HAE. Three main types of HAE have been described: type I – associated with hereditary reduction of C1 esterase inhibitor plasma concentration, type II – associated with its dysfunction and type III with both C1 inhibitor concentration and activity being within the normal range. We present a case report of a 16-year-old female patient with chronic spontaneous angioedema with normal activity and concentration of C1 inhibitor as well as an updated review of the current knowledge concerning pathophysiology, clinical picture, genetic background and possible treatment options for HAE type III.

KEY WORDS

hereditary angioedema, HAE type III, bradykinin, tranexamic acid.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz, Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, tel.: +48 61 869 12 85, e-mail: czarnecka.operacz@gmail.com

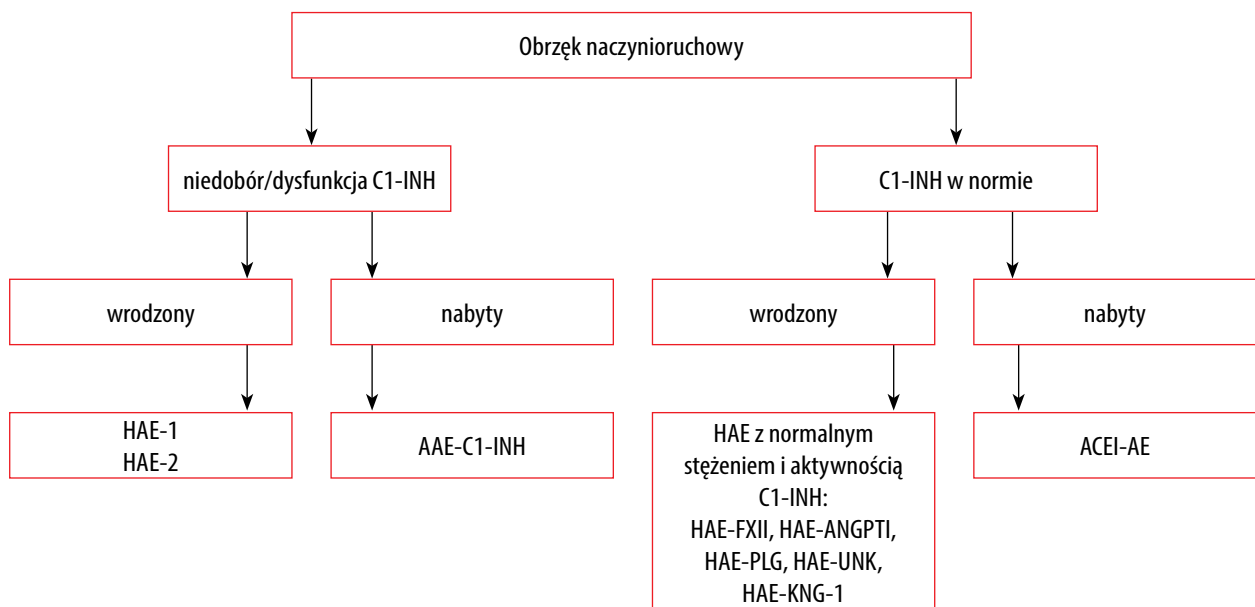
WPROWADZENIE

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema* – HAE) to rzadka choroba o podłożu genetycznym, charakteryzująca się nawrotowymi epizodami obrzęku tkanki podskórnej lub podśluzowej, ustępującymi spontanicznie, zazwyczaj w ciągu 12 do 72 godzin [1]. Charakterystyczną cechą HAE jest brak poprawy stanu klinicznego po zastosowaniu klasycznych metod terapii zalecanych w przypadku obrzęku naczynioruchowego, obejmujących nowoczesne leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy (podawane ogólnie lub wziewnie) oraz adrenalinę. HAE jest najczęściej związany z dziedzicznie uwarunkowanym zmniejszeniem stężenia inhibitora C1 (HAE typu I) lub jego dysfunkcją (HAE typu II), jednak część przypadków występuje u osób, u których stwierdza się zarówno prawidłowe stężenie, jak i aktywność inhibitora C1 (HAE typu III) [2] (ryc. 1). Typ III HAE występuje przede wszystkim u kobiet w okresie dojrzewania i dorosłości, w przeciwieństwie do średniego wieku rozwoju objawów HAE I/II, który został określony na ok. 10 lat, przy czym 40% chorych przeżywa pierwszy epizod w wieku poniżej 5 lat [2]. Diagnostyka różnicowa HAE typu III i innych typów tego schorzenia może sprawiać trudności ze względu

na podobieństwo objawów klinicznych. Pojawienie się objawów klinicznych HAE typu III w wielu przypadkach wiąże się ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej, doustnych środków antykoncepcyjnych lub z przebytymi ciążami [3]. HAE typu III może być związany z mutacją w genie F12 (HAE-FXII) [4], mutacją w genie angiopoetyny 1 (HAE-ANGPT1) [5], mutacją w genie plazminogenu (HAE-PLG) [6] lub mutacją w genie kininogenu 1 (HAE-KNG1) [7]. U niektórych pacjentów HAE typu III jest uwarunkowany obecnością nieznanych mutacji (tzw. HAE-UNK, HAE UNKNOWN). Podział na poszczególne typy HAE wywołanego przez bradykininę, w zależności od funkcji i stężenia inhibitora C1 oraz etiologii (wrodzony/nabyty) został przedstawiony na rycinie 1.

CEL PRACY

Celem niniejszej publikacji jest opisanie przypadku przewlekłego spontanicznego HAE z prawidłową aktywnością oraz stężeniem inhibitora C1 układu dopełniacza, a także przedstawienie aktualnych doniesień dotyczących patofizjologii, cech klinicznych i podłoża genetycznego tej jednostki chorobowej oraz obecnych możliwości terapeutycznych.

**RYCINA 1.** Typy obrzęku naczynioruchowego

HAE-1 – wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu 1, HAE-2 – wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu 2, AAE-C1-INH – nabyty obrzęk naczynioruchowy z niedoborem inhibitora C1, HAE-FXII – HAE z mutacją w genie F12, HAE-ANGPT1 – HAE z mutacją w genie angiopoetyny 1, HAE-PLG – HAE z mutacją w genie plazminogenu, HAE-KNG1 – HAE z mutacją w genie kininogenu 1, HAE-UNK – HAE z powodu nieznanych mutacji, ACEI-AE – obrzęk naczynioruchowy indukowany inhibitorami ACE.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 16-letnia w ogólnie dobrym stanie zdrowia została przyjęta do Kliniki Dermatologii w celu przeprowadzenia diagnostyki i kontynuacji leczenia przewlekłego spontanicznego HAE. Według danych z wywiadu ogniska obrzękowe były zlokalizowane w różnych okolicach ciała (m.in. kończyn górnych, kończyn dolnych, czerwieni wargowej, gardła, krtani, stawów skokowych i kolanowych). Towarzyszył im świąd skóry o umiarkowanym nasileniu oraz odczyn rumieniowy skóry objętej zmianami obrzękowymi (ryc. 2–8: archiwalna dokumentacja fotograficzna pacjentki). Objawy kliniczne pojawiły się po raz pierwszy ok. 3 lat przed bieżącą hospitalizacją

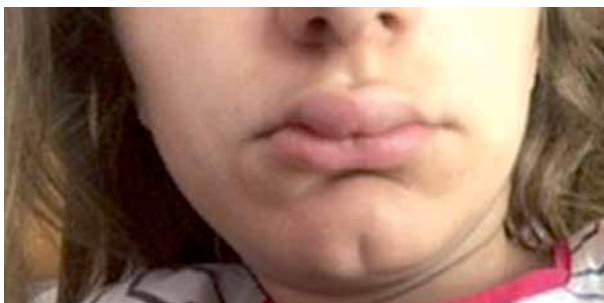
w Klinice, czyli w okresie dojrzewania (13. rok życia), i od tego czasu systematycznie nawracały. Obrzęki występowały kilka razy w tygodniu, utrzymywały się przez ok. 48 godzin i ustępowały samoistnie, bez podania leków. Zmianom obrzękowym nigdy nie towarzyszyły wykwity pokrzywkowe, objawy ogólne i bóle stawów. Kilkakrotnie w okresie utrzymywania się obrzęku wystąpił ból brzucha. Podawane w przeszłości preparaty przeciwhistaminowe (rupatadyna, bilastyna, cetyryzyna) i ogólne preparaty glikokortykosteroidowe (metylprednizolon) były nieskuteczne, nie powodowały zmniejszenia nasilenia oraz częstości nawrotów objawów klinicznych. Kilka miesięcy przed przyjęciem pacjentki na oddział rozpoczęto leczenie preparatem kwasu traneksamowego w dawce



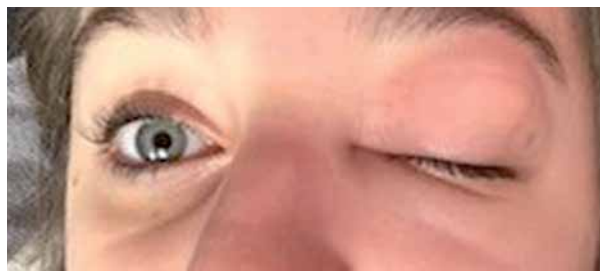
RYCINA 2. Obrzęk naczyńioruchowy zlokalizowany na dolnej wardze



RYCINA 3. Obrzęk naczyńioruchowy zlokalizowany na górnej wardze



RYCINA 4. Obrzęk naczyńioruchowy zlokalizowany na górnej wardze



RYCINA 5. Obrzęk naczyńioruchowy zlokalizowany na lewej górnej powiece



RYCINA 6. Obrzęk naczyńioruchowy zlokalizowany wokół lewego stawu skokowego i stopy



RYCINA 7. Obrzęk naczyńioruchowy zlokalizowany wokół lewego stawu kolanowego

500 mg/dobę i uzyskano istotną poprawę. Od czasu włączenia tego leku nie stwierdzono epizodów HAE w obrębie twarzy, sporadycznie pojawiały się niewielkie obrzęki zlokalizowane obwodowo. Podczas hospitalizacji przeprowadzono szczegółowe badanie podmiotowe, uwzględniając ewentualne okoliczności oraz czynniki prowokujące pojawianie się zmian chorobowych. Pacjentka nie potrafiła jednak powiązać występowania HAE z żadnymi szczególnymi okolicznościami lub czynnikami stymulującymi. W przeszłości podejrzewano związek ze sportem, jednak objawy kliniczne występowały również po zaprzestaniu uprawiania unihokeja. Wcześniej podejrzewano również związek pojawienia się obrzęków z rozpoczęciem leczenia ortodontycznego, jednak wspomniane zmiany chorobowe występowały wiele miesięcy po jego zakończeniu. Epizody HAE były niezależne od rozpoczęcia miesiączkowania (*menarche* w wieku 11 lat), fazy cyklu miesiączkowego, przyjmowanych leków, wysiłku fizycznego, infekcji i stresu. Nie obserwowano korelacji pomiędzy pojawianiem się objawów a doraźnym stosowaniem leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych, antybiotyków i innych farmaceutyków, z wyjątkiem dostępnego bez recepty preparatu łączonego paracetamolu i chlorowodorku pseudoefedryny, po którym dwukrotnie wystąpił obrzęk i drętwienie w obrębie języka. Pacjentka podawała, że dostrzega ewentualny związek pomiędzy spożyciem owoców i warzyw o ciemnym kolorze skórki a pojawieniem się objawów HAE, w związku z czym ograniczyła przyjmowanie powyższych pokarmów. Pacjentka nie była obciążona wywiadem w kierunku chorób przewlekłych. Nie stosowała przewlekle żadnych leków, oprócz wspomnianego wyżej kwasu traneksamowego w dawce 500 mg/dobę w przebiegu terapii HAE, ze znaczną poprawą w zakresie zmniejszenia częstości występowania objawów. Wywiad rodzinny w kierunku HAE był ujemny, w kierunku chorób alergicznych dodatni – u ojca i siostry występowały w dzieciństwie objawy astmy wczesnodziecięcej, u siostry dodatkowo rozpoznano alergię na białka mleka krowiego objawiającą się zmianami skórnymi.

Podczas wcześniejszych hospitalizacji przeprowadzono szeroką diagnostykę. Kilkakrotnie oznaczono stężenie oraz aktywność inhibitora C1-esterazy i uzyskano wyniki w granicach normy zarówno podczas epizodu obrzęku, jak i w okresie bezobjawowym. Wyniki oznaczenia składników układu dopełniacza C4 i C1q również były prawidłowe (C4 0,17 g/l przy normie w zakresie 0,1–0,4 g/l, C1q 13,8 mg/dl przy normie w zakresie 5,0–25,0 mg/dl). Aktywność oksydazy diaminowej (DAO) 23,7 U/ml – także w granicach normy. Oznaczono stężenie tryptazy w surowicy, uzyskując wynik 3,4 µg/l (norma < 11,4 µg/l). Przeprowadzono diagnostykę w kierunku chorób układowych tkanki łącznej i zapalenia naczyń – wyniki oznaczeń przeciwciał ANA i ANCA były ujemne. Oceniono czynność



RYCINA 8. Obrzęk naczynioruchowy zlokalizowany na grzbietowej stronie dłoni

hormonalną tarczycy – wyniki TSH i hormonów tarczycy oraz przeciwciał anti-Tg i anti-TPO w granicach normy. Nie stwierdzono podwyższonych wskaźników stanu zapalnego. Wyniki badania surowiczego stężenia całkowitego IgE oraz alergenowo swoistych IgE pokarmowych i powietrzno pochodnych nie potwierdziły jakiegokolwiek sensytyzacji. Wykluczono infestacje pasożytnicze *Toxocara canis* i *Toxoplasma gondii*. Badanie przeciwciał w kierunku boreliozy w klasie IgM oraz IgG wykonane metodą ELISA dało wynik ujemny. Wyniki badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusami HBV, HCV, CMV, EBV również były ujemne. Diagnostykę poszerzono o badanie koproskopowe, w którym nie stwierdzono obecności form rozwojowych pasożytów jelitowych. Badanie w kierunku obecności antygenu *H. pylori* w kale dało wynik ujemny. Przeprowadzono również badania bakteriologiczne: posiew z górnych dróg oddechowych oraz posiew wymazu z nosa. Także w tym zakresie wyniki były ujemne. Skórne testy punktowe z wybranymi alergenami pokarmowymi były dodatnie w odniesieniu do alergenów mąki pszennej, orzeszków ziemnych i laskowych, jednak wyniki te były nieistotne klinicznie, gdyż pacjentka nie zgłaszała żadnych dolegliwości po spożyciu powyższych pokarmów. Skórne testy punktowe z alergenami powietrzno pochodnymi były ujemne. Wyniki naskórkowych testów płatkowych oceniono jako dodatnie w przypadku merkaptobenzotiazolu. Ponadto wykonano badanie panelowe alergenów molekularnych ALEX (280 komponent), uzyskując wyniki w klasie 0 zarówno dla alergenów pokarmowych, powietrzno pochodnych, jak i alergenów lateksu. Próby fizykalne na ucisk, zimno i dermografizm były ujemne.

Badania obrazowe – rentgenografia (RTG) klatki piersiowej, ultrasonografia (USG) jamy brzusznej i USG dopplerowskie żył kończyn dolnych – nie wykazały żadnych nieprawidłowości. W badaniu spirometrycznym nie stwierdzono patologicznych oporów w drogach oddechowych. W konsultacji stomatologicznej nie obserwowano

zębopochodnych ognisk utajonego zakażenia. Przeprowadzone badanie ginekologiczne również nie wykazało odchyżeń od stanu prawidłowego.

W podstawowych badaniach laboratoryjnych wykonanych podczas aktualnej hospitalizacji nie stwierdzono istotnych odchyżeń. Diagnostykę poszerzono o wykonanie próby z surowicą autologiczną i uzyskano wynik ujemny. Ponadto przeprowadzono cytometrię przepływową. We wniosku końcowym opisano zmiany odczynowe, wynik nie sugerował rozpoznania choroby rozrostowej.

W trakcie 4-dniowej hospitalizacji w Klinice Dermatologicznej zaobserwowano pojedynczy epizod niewielkiego HAE w obrębie kończyny górnej prawej, który pojawił się po spożyciu powideł śliwkowych. Podano dodatkową dawkę kwasu traneksamowego i uzyskano całkowite ustąpienie obrzęku po upływie ok. 12 godzin. Pacjentkę wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym z zalece-

niem kontynuacji terapii kwasem traneksamowym oraz dalszej opieki w poradni dermatologicznej i alergologicznej. W przyszłości wskazana jest diagnostyka genetyczna w kierunku mutacji w genie F12, genie angiopoetyny 1, genie kininogenu 1 oraz genie plazminogenu.

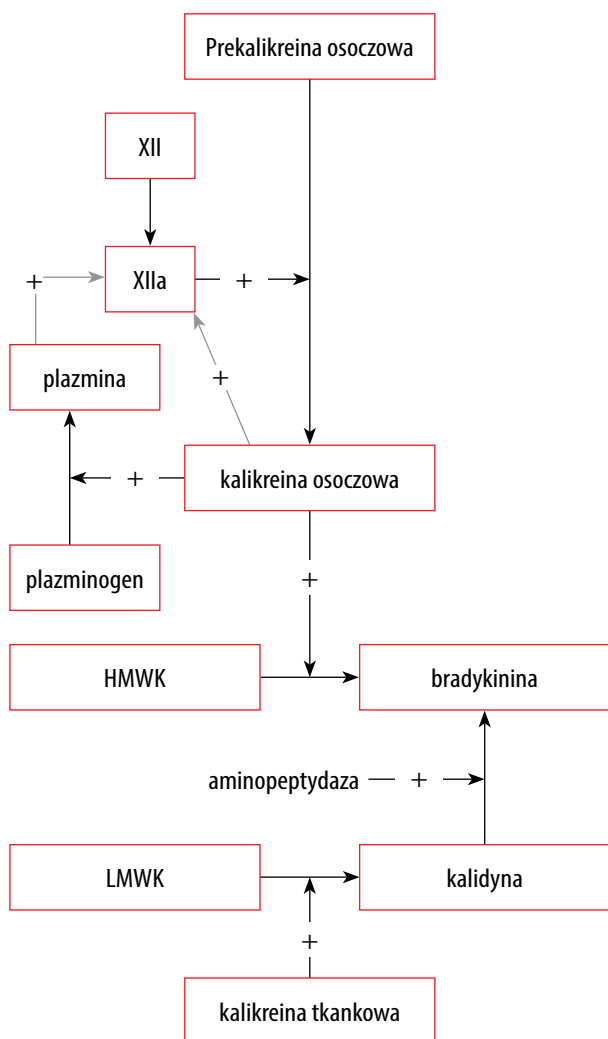
DYSKUSJA

Aktualne doniesienia literaturowe wskazują, że najczęstszą postacią dziedzicznego HAE u dzieci jest typ HAE I/II [8]. Dziedziczny HAE typu III występuje rzadziej, jednak takie podejrzenie należy zawsze rozważyć w przypadku przewlekłego, nawrotowego przebiegu HAE z prawidłowym stężeniem i funkcją inhibitora C1, zwłaszcza u pacjentów płci żeńskiej w młodym wieku, nawet bez obciążonego wywiadu rodzinnego.

PATOMECHANIZM WRODZONEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO TYPU III

Patomechanizm HAE typu III wiąże się z naczyniową reakcją na wzrost lokalnej produkcji bradykininy, co prowadzi do rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, a następnie obrzęku tkanek [2]. HAE typu III dzielimy na podtypy w zależności od bezpośredniej przyczyny występowania zaburzenia. Podtyp HAE-FXII związany jest z mutacją genu czynnika XII układu krzepnięcia; podtyp HAE-ANGPT1 jest spowodowany mutacją genu angiopoetyny 1; HAE-PLG opisywano w związku z mutacją genu plazminogenu; HAE-KNG1 wiąże się z mutacją genu kininogenu 1, HAE-UNK to podtyp o nieznannej etiologii, gdzie nie udało się wykryć mutacji sprawczej.

Przed omówieniem patofizjologii poszczególnych podtypów HAE należy przedstawić drogi powstawania bradykininy w organizmie [9] (ryc. 9). Bradykinina jest nonapeptydem powstającym w wyniku działania różnych mechanizmów angażujących układ kinin, komplement oraz czynniki hemostatyczne i fibrynolityczne. Czynniki XII układu krzepnięcia pierwotnie jest aktywowany przez przyłączenie kompleksu XII-XI-PK-HMWK (odpowiednio: czynnik XII – czynnik XI – prekalikreina – wielko-cząsteczkowy kininogen) do ujemnie naładowanych powierzchni. Aktywowany czynnik XII (XIIa) przekształca prekalikreinę do kalikreiny. Kalikreina jest zdolna do bezpośredniej konwersji plazminogenu w plazminę. Plazmina i kalikreina z kolei zwiększają wytwarzanie czynnika XIIa, tworząc w ten sposób pętlę wzajemnej aktywacji. Kalikreina osoczowa generuje bradykininę z postaci kininogenu o dużej masie cząsteczkowej (HMWK). Kalidyna, decapeptyd z dodatkową resztą lizyny na końcu aminowym bradykininy, jest generowana preferencyjnie z kininogenu o małej masie cząsteczkowej (LMWK) przez



RYCINA 9. Schemat powstawania bradykininy

XII – czynnik XII, XIIa – aktywowany czynnik XII, HMWK – kininogen o wysokiej masie cząsteczkowej, LMWK – kininogen o niskiej masie cząsteczkowej.

kalikreinę tkankową. Bradykinina może być również wytwarzana z kalidyny poprzez działanie aminopeptydaz. Kininaza I generuje aktywne metabolity z kalidyny i bradykininy, podczas gdy enzym konwertujący angiotensynę (znany również jako kininaza II) i aminopeptydazy inaktywują bradykininę oraz kalidynę. Inhibitorem czynnika XIIa jest głównie inhibitor C1-esterazy, a także antytrombina, α 2-antypłazmina i α 2-makroglobulina.

Mechanizm powstawania obrzęków naczynioruchowych w przebiegu podtypu HAE-FXII

Mechanizm powstawania HAE w przebiegu podtypu HAE-FXII wiąże się z mutacją w genie F12 dziedziczoną autosomalnie dominująco, która prowadzi do zwiększonej produkcji czynnika XIIa przez plazminę. To uzasadnia działanie leków antyfibrynolitycznych w tym typie HAE. W odróżnieniu od HAE typu I związanego z niedoborem inhibitora C1 ten typ HAE występuje prawie wyłącznie u kobiet. Objawy są częściej zależne od estrogenów i zwykle ulegają nasileniu w czasie ciąży [9].

Mechanizm powstawania obrzęków naczynioruchowych w przebiegu podtypu HAE-PLG

Kolejny podtyp wrodzonego HAE związany jest z mutacją w genie plazminogenu (HAE-PLG). Plazminogen jest nieaktywnym prekursorem plazminy, która odgrywa rolę w produkcji bradykininy w mechanizmie aktywacji czynnika XII. Mutacja w genie plazminogenu prowadzi do modyfikacji struktury powstającego białka i zwiększonej produkcji bradykininy, co wywołuje objawy HAE. Profil kliniczny pacjentów z HAE-PLG różni się od profilu pacjentów z HAE z niedoboru inhibitora C1. Początek objawów choroby u pacjentów z mutacją genu plazminogenu występuje zwykle w wieku dorosłym. Ponadto pacjenci z HAE-PLG mają zwykle większe ryzyko wystąpienia obrzęku w obrębie głowy i szyi (obrzęk języka, twarzy, krtani) oraz stosunkowo mniejsze ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych – kończyn lub narządów płciowych. Leki hipotensyjne – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptora angiotensyny (ARB, sartany) – mogą prowokować epizody obrzęków. Najskuteczniejszymi lekami w tym typie HAE są ikatybant i kwas traneksamowy [9].

Mechanizm powstawania obrzęków naczynioruchowych w przebiegu podtypu HAE-ANGPT1

W przypadku podtypu HAE III związanego z mutacją w genie angiopoetyny 1 (HAE-ANGPT1) wykazano, że mutacja p.Ala119Ser obniża poziom białka ANGPT1 w osoczu i dodatkowo ogranicza jego zdolność do tworzenia multimerów. Niedobór białka ANGPT1 prowadzi

do zmniejszonej zdolności zmutowanego białka do wiązania się z jego pokrewnym receptorem – kinazą komórek śródbłonna 2 (TIE2). Ta kaskada sygnalizacyjna obejmuje niestabilność układu naczyniowego i zmniejszenie przepuszczalności naczyń. Białko ANGPT2 antagonizuje białko ANGPT1 i prowadzi do zwiększenia przepuszczalności naczyń. Stwierdzono, że u pacjentów z mutacją p.Ala119Ser stosunek ANGPT1/ANGPT2 jest zmniejszony, co wywołuje objawy HAE [9].

Mechanizm powstawania obrzęków naczynioruchowych w przebiegu podtypu HAE-KNG1

Podtyp HAE-KNG1 wiąże się z mutacją w genie kininogenu 1, w wyniku której dochodzi do zamiany aminokwasów – metioniny na lizynę w pozycji 379 łańcucha HMWK oraz LMWK, co powoduje aberrację w zakresie miejsca cięcia bradykininy w obrębie N-końca. Prowadzi to najprawdopodobniej do powstania funkcjonalnie aktywnej, lecz anormalnej bradykininy. Podejrzewa się, że bradykinina powstała w wyniku mutacji może wpływać na przebieg procesów, w których bierze udział m.in. aminopeptydaza 2 oraz enzym konwertujący angiotensynę, w wyniku czego może dochodzić do przedłużenia jej okresu półtrwania oraz zwiększenia aktywności [7].

Leczenie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego typu III

Leczenie HAE powinno być ukierunkowane na zastąpienie wadliwego białka, ewentualnie na blokowanie cząsteczek zaangażowanych w wytwarzanie bradykininy bądź jej receptora – podobnie jak w przypadku C1-INH-HAE. Terapia obejmuje postępowanie doraźne w przypadku rozwoju objawów ostrego epizodu obrzęku oraz profilaktykę długoterminową. Powszechnie wiadomo, że glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i adrenalina są zdecydowanie nieskuteczne w leczeniu omawianego schorzenia. Doświadczenie terapeutyczne w przypadku HAE typu III, w którym stężenie i aktywność inhibitora C1 układu dopełniacza są prawidłowe, jest ograniczone. W pierwszej kolejności powinny zostać odstawione leki hormonalne zawierające estrogeny (doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza). W ostrej fazie HAE można podać osoczowy lub rekombinowany koncentrat inhibitora C1 (Berinert, Cinryze, Ruconest), świeżo mrożone osocze, inhibitor kalikreiny – ekalantyd (Kalbitor; w Polsce niedostępny) lub antagonistę receptora bradykininy typu 2 – ikatybant (Firazyf) [10]. Są to leki stosowane przede wszystkim w HAE typu I/II, ale ich skuteczność opisywano również w przypadku HAE typu III. W sytuacji częstych epizodów HAE o ciężkim przebiegu należy rozważyć wskazania do profilaktyki

długoterminowej. Przed włączeniem leczenia zapobiegającego napadom należy bezwzględnie wyeliminować wszystkie czynniki, które mogą prowokować objawy choroby (leki hormonalne zawierające estrogeny, leki hipotensyjne, ACEI i ARB oraz wszelkie potencjalne ogniska utajonego zakażenia). W profilaktyce długoterminowej, zwłaszcza gdy obrzęki mają lokalizację obwodową, zastosowanie znajdują pochodne androgenowe (danazol), leki przeciwfibrinolityczne (kwas traneksamowy) i progesteron [10]. Wydaje się, że najskuteczniejsze są preparaty androgenowe działające poprzez zwiększenie produkcji inhibitora C1 i inaktywację bradykininy przez enzym aminopeptydazę. Spośród androgenów najczęściej stosuje się danazol. Lek podawany jest doustnie w najmniejszej skutecznej dawce dobowej – zwykle do 200 mg [8]. Dobry efekt terapeutyczny uzyskuje się zwłaszcza u pacjentów z HAE-XII. Wśród działań niepożądanych danazolu należy wymienić potencjalne działanie hepatotoksyczne, anaboliczne i androgenne. U kobiet może wywołać objawy wirylizacji, trądzik, zaburzenia miesiączkowania i wzrost masy ciała. Działający antyfibrinolitycznie kwas traneksamowy jest znacznie lepiej tolerowany, ale w badaniach cechuje się mniejszą skutecznością niż danazol [9, 10]. Ogranicza produkcję plazminy poprzez blokowanie rozpadu plazminogenu, dzięki czemu zmniejsza zużycie inhibitora C1. Stosowany jest częściej u dzieci, zwykle w dawce 30–50 mg/kg m.c./dobę, i u dorosłych w dawce 0,5–2 g/dobę [8], gdy inne preparaty są przeciwwskazane lub nieskuteczne. Działania niepożądane podczas stosowania antyfibrinolitików występują rzadko i obejmują zawroty głowy, nudności, biegunki. Należy jednak zachować ostrożność z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. W fazie badań są nowe leki wpływające na produkcję czynnika XII, przeciwciała monoklonalne przeciwko czynnikowi XIIa i kalikreinie oraz terapia genowa [11].

PODSUMOWANIE

W omawianym przypadku klinicznym istnieje wysokie prawdopodobieństwo występowania dziedzicznego HAE typu III. Wskazuje na to charakterystyczny wywiad chorobowy – nawracające obrzęki różnych okolic ciała, płeć żeńska, młody wiek pacjentki, początek objawów podczas okresu dojrzewania (możliwy związek ze wzrostem stężenia estrogenów), wyniki badań laboratoryjnych – prawidłowe wartości stężenia i aktywności inhibitora C1 układu dopełniacza i brak poprawy klinicznej po zastosowaniu leków antyhistaminowych oraz glikokortykosteroidów ogólnych, a bardzo dobra reakcja na kwas traneksamowy. Ponadto u pacjentki wykluczono inne potencjalne przyczyny HAE, takie jak leki, czynniki

fizyczne, zakażenia, procesy zapalne, choroby autoimmunologiczne, proces rozrostowy. Mało prawdopodobne wydaje się jakiegokolwiek znaczenie stwierdzonej alergii kontaktowej na merkaptobenzotiazol (związek ten jest używany przy produkcji wyrobów z gumy, takich jak buty, rękawiczki, dodatki do bielizny i ubrań, zabawki, dętki i opony, stroje kąpielowe, jest składnikiem smarów, klejów), więc można to uznać za fenomen towarzyszący chorobie podstawowej. Z uwagi na wywiad osobniczy reakcja na owoce i warzywa o ciemnej barwie wydaje się możliwa, lecz mało prawdopodobne jest jej tło alergiczne (alergia atopowa), co potwierdzają ujemne wyniki oznaczeń surowiczego stężenia asIgE oraz prawidłowe stężenie cIgE w surowicy badanej pacjentki, a także wyniki badania panelowego alergenów molekularnych ALEX (280 komponentów) w klasie 0 dla pokarmów. Do rozważenia pozostaje jedynie ewentualny efekt działania fitoestrogenów zawartych w owocach i warzywach jako czynników zaostrzających przebieg choroby. Ostateczne ustalenie rozpoznania oraz ewentualne określenie podtypu HAE III będzie możliwe dopiero po zakończeniu zaplanowanej diagnostyki genetycznej.

WNIOSKI

Diagnostyka HAE jest nierzadko procesem trudnym i długotrwałym. Wymaga przeprowadzenia szczegółowego badania podmiotowego, ze szczególnym uwzględnieniem okoliczności i częstości występowania objawów klinicznych oraz pogłębionej analizy wywiadu rodzinnego. Wnikliwość w zakresie badania podmiotowego i analizy zleconych badań laboratoryjnych jest kluczowa dla ustalenia właściwego rozpoznania.

Podstawowym badaniem w różnicowaniu HAE jest oznaczenie stężenia oraz aktywności inhibitora C1-esterazy, a także stężenia składowej C4 i C1q dopełniacza. Dalsze różnicowanie przyczyn HAE wymaga analizy wyników powyższych badań w zakresie obrazu klinicznego – wieku pacjenta, płci oraz wywiadu rodzinnego, a także okoliczności występowania objawów klinicznych, z uwzględnieniem reakcji polekowych (szczególnie ACEI -AE), procesów nowotworowych i rozrostowych (AAE-C1-INH), a także stanów zapalnych oraz rozmaitych reakcji o charakterze nadwrażliwości.

Brak poprawy i kontroli procesu chorobowego po wdrożeniu klasycznych metod terapii HAE (leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy ogólne) zawsze powinien skłonić lekarza prowadzącego do zaplanowania i zrealizowania pełnego schematu diagnostyki w kierunku HAE, a postać z prawidłowym stężeniem i aktywnością inhibitora C1 układu dopełniacza, zwłaszcza u kobiet w okresie dojrzewania, wymaga dalszej diagnostyki w kierunku HAE typu III.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 373-88.
2. Czarnobilska E, Bulanda M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 2018; 23: 193-8.
3. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *All Asth Clin Immun* 2010; 6: 15.
4. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1286-9.
5. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1009-17.
6. Bork K, Wulff K, Steinmuller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018; 73: 442-50.
7. 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.
8. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73: 1575-96.
9. Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Diseases* 2020; 7: 75-83.
10. Piotrowicz-Wójcik K, Stobiecki M, Obtulowicz K, Porębski G. Podsumowanie zaleceń postępowania we wrodzonym obrzęku. *Alergia Astma Immunologia* 2018; 23: 199-204.
11. Valerieva A, Perego E, Porebski G, et al. Hereditary angioedema: treatment options and availability. *Alergia Astma Immunologia* 2018; 23: 175-85.