

Įgimta ir įgyta angioedema

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: angioedema, įgimta, įgyta.

Santrauka. Angioedema – lokalus poodžio ar pogleivio audinių patinimas. Skiriami du pagrindiniai angioedemos tipai – įgimta ir įgyta. Įgimta angioedema priskiriama retų ligų grupei. Pagal išsivystymo priežastį kiekviena šių grupių skiriama į dar smulkesnes. Visoms ligos formoms būdingi pasikartojantys angioedemos epizodai, pasireiškiantys dažniausiai veido, liežuvio, kvėpavimo takų, virškinimo trakto poodžio ir pogleivio tinimu. Tai gyvybei pavojinga būklė, galinti sukelti kvėpavimo takų obstrukciją. Ligos gydymas ir profilaktika priklauso nuo angioedemos mechanizmo. Straipsnio tikslas – apžvelgti atskirų angioedemos formų priežastis, klinikinius požymius, diagnostikos ir gydymo galimybes.

ĮVADAS

Angioedema – lokalus poodžio ar pogleivio audinių tinimas, kurį sąlygoja poodžio, pogleivio audiniuose esančių kraujagyslių išsiplėtimas ir padidėjęs jų pralaidumas [1, 2]. Dažnai ši būklė pasireiškia kartu su dilgėlinės pobūdžio išbėrimu [2]. Tais atvejais, kai kartojasi išimtinai tik angioedemos epizodai be išbėrimo elementų ir kyla dėl komplemento komponentų kiekybinio ar kokybinio funkcijos sutrikimo, angioedema diagnozuojama kaip atskira liga [2]. Ši patologija priskiriama retų ligų grupei.

Remiantis Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos sutarimu (EAACI), skiriamos keturios įgytos ir trys įgimtos angioedemos formos (1 pav.) [2]. Apskaičiuota, kad paveldima angioedema, susijusi su C1 esterazės inhibitoriaus stoka, pasireiškia 1 iš 10000–50000 žmonių, nepriklausomai nuo rasės ir lyties [3]. Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI) sukeltos angioedemos paplitimas yra 0,1–2,2 proc., o kai kurių klinikinių tyrimų duomenimis, – 2,8–6 proc. [3]. Nors nėra epidemiologinių tyrimų, skirtų įvertinti įgytos angioedemos dėl C1 esterazės inhibitoriaus stokos bei įgimtos angioedemos dėl XII faktoriaus (FXII) mutacijos, paplitimą, manoma, kad šios ligos pasireiškia retai [3].

Straipsnio tikslas – apžvelgti atskirų angioedemos formų priežastis, klinikinius požymius, diagnostikos ir gydymo galimybes, remiantis EAACI 2014 m. sutarimu dėl įgimtos angioedemos klasifikacijos, diagnostikos ir gydymo [2] bei Pasaulio alergologijos organizacijos (WAO) 2012 m. paveldimos angioedemos gydymo gairėmis [1].

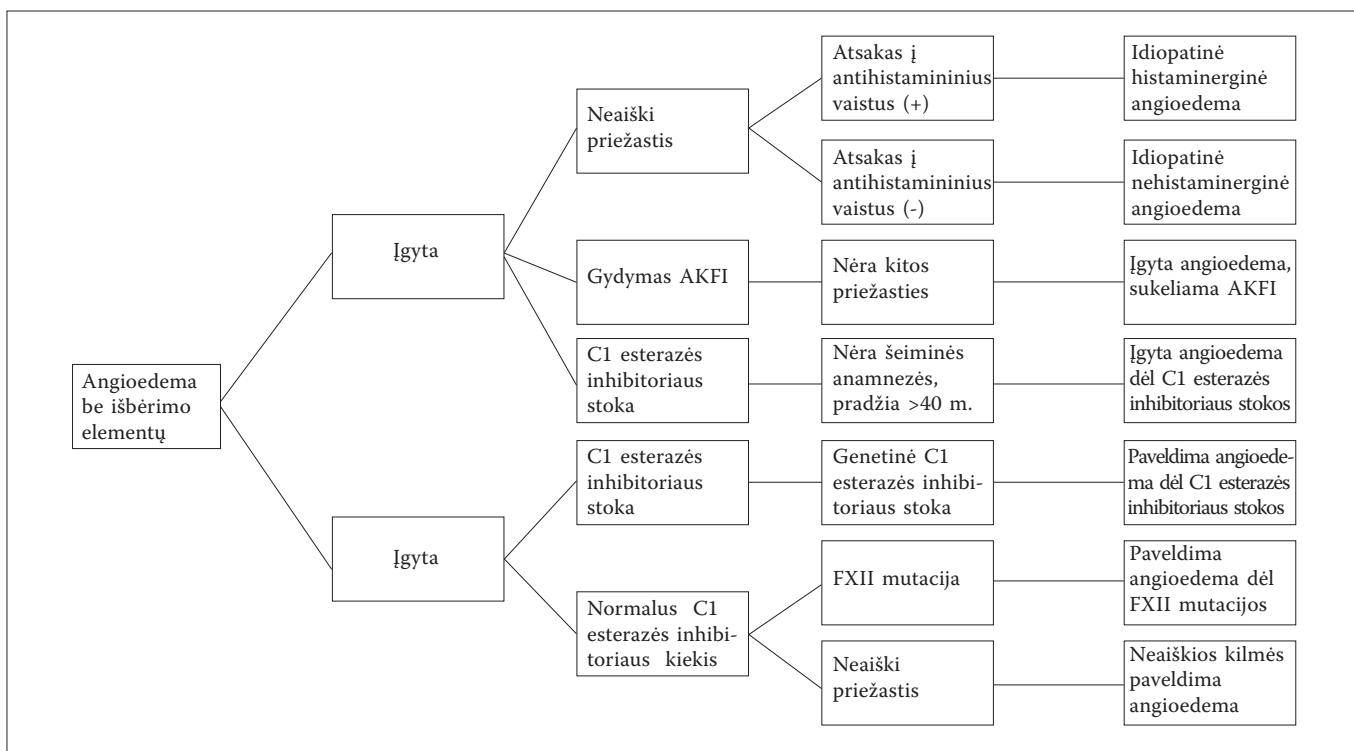
ĮGYTA ANGIOEDEMA: ETIOLOGIJA, KLINIKINIAI POŽYMAI, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Įgyta histamino sukeliama angioedema

Šios formos angioedema vystosi greitai, maždaug per 6 valandas [2]. Dažniausiai patinimas atsiranda veido srityje; virškinimo trakto ir gerklų pažeidimas nėra dažnas [2]. Tais atvejais, kai, vartojant antihistamininius vaistus, angioedemos simptomai sumažėja, pacientui įtariama įgyta histamino sukelta angioedema. Šiai ligos formai nebūdinga šeiminė anamnezė, pacientas dažniausiai neserga kitomis ligomis, galinčiomis sukelti angioedemą.

Įtariant įgytą histamino sukeltą angioedemą, rekomenduojama pacientą tirti dėl išjautrinimo alergenams, kurie gali provokuoti angioedemos simptomus. Atliekami odos dūrio mėginiai ir (ar) specifinių imunoglobulinų (Ig) E tyrimas [2]. Jei alergijos nenustatoma, atliekami komplemento sistemos komponentų C3, C4, C1 esterazės inhibitoriaus kiekio ir funkcijos, FXII mutacijos tyrimai, pacientas tiriamas dėl autoimuninių (atliekant reumatoidinio faktoriaus kiekio, antikūnų prieš branduolį), infekcinių ligų [2]. Kai priežasties nustatyti nepavyksta, tokia angioedema laikoma idiopatine arba savaimine [2].

Įgyta histamino sukelta angioedema sėkmingai gydoma H1 ir H2 histamino receptorių blokatoriais. Paūmėjimų metu skiriami trumpi gliukokortikoidų kursai, esant anafilaksijai būdingiems simptomams – epinefrinas [2]. Antihistaminiai vaistai vartojami ir ligos profilaktikai.



1 pav. Angioedemos klasifikacija [2]

Įgyta idiopatinė angioedema

Šiai angioedemai būdinga tai, kad nėra šeiminio paveldėjimo, antihistamininiai vaistai neefektyvūs [2]. Manoma, kad vystantis šios formos angioedemai svarbų vaidmenį atlieka bradikininas [2]. Cugno ir bendr. nustatė, kad pacientų, sergančių įgyta idiopatine angioedema, veniniame kraujyje bradikininio koncentracija yra ženkliai padidėjusi, palyginti su pacientais, sergančiais įgyta histaminergine angioedema [4].

Manoma, kad idiopatinė angioedema dažniau pasireiškia vyrams, patinimas atsiranda veido srityje, būdingas ir virškinimo trakto bei kvėpavimo takų pažeidimas [2]. Simptomai trunka iki 48 val., angioedemos epizodai dažnai kartojasi [2]. Diagnozuojant ligą, svarbu atmesti kitas angioedemos priežastis: autoimunines, alergines, infekcines ligas, C1 esterazės inhibitoriaus stoką ir FXII mutaciją. Svarbus diagnostinis kriterijus yra tas, kad antihistamininiai preparatai neefektyvūs [2].

Duomenų apie efektyviausią įgytos idiopatinės angioedemos gydymą ir profilaktiką nepakanka. Dažniausiai pacientams rekomenduojama skirti traneksaminę rūgštį arba bradikininio B2 receptoriaus antagonistą ikatibantą [2]. Profilaktiniam gydymui dažniausiai vartojama traneksaminė rūgštis.

Įgyta AKFI sukeliama angioedema

AKFI yra vaistai arterinei hipertenzijai gydyti, kurie stabdo angiotenzino I virtimą į angiotenziną II [5]. Tačiau šie vaistai gali blokuoti ir bradikininio irimą [2, 5]. Dėl

to kraujyje bradikininio padaugėja ir pacientams gali pasireikšti angioedemos simptomai [2]. AKFI sukeliama angioedema būdingesnė moterims ir asmenims, vyresniems nei 65 m. [2]. Angioedemos simptomai gali pasireikšti iškart pradėjus vartoti vaistą arba net po kelių metų, tačiau dažniausiai liga prasideda iškart pradėjus gydyti AKFI [2]. Šios formos angioedemai būdingas veido srities pažeidimas, ypač lūpų ir akių, edema apima liežuvį, kaklą ir viršutinius kvėpavimo takus [2]. Virškinimo traktas pažeidžiamas retai.

Specialių diagnostinių tyrimų nustatyti šiai ligai nėra, diagnozė remiasi AKFI vartojimu ir klinikiniais simptomais [2]. Gydymas pradedamas nutraukiant šių vaistų vartojimą, tačiau ne visiems pacientams angioedemos epizodai išnyksta [2]. L. Beltrami ir bendr. nurodė, kad iš 111 pacientų, nutraukusių gydymą AKFI, 46 proc. angioedemos epizodai išliko [6]. Šiems pacientams skiriama vaistų, kuriais gydoma angioedema, sukelta padidėjusio bradikininio išsiskyrimo [2, 5].

Įgyta angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stokos

Stingant C1 esterazės inhibitoriaus, sutrinka komplemento sistemos aktyvinimas klasikiniu būdu, skatinamas bradikininio išsiskyrimas, dėl to atsiranda klinikinių angioedemos požymių (2 pav.) [2]. Šios formos angioedemai būdinga tai, kad nėra šeiminės ligos anamnezės, nenustatyta mutacija C1 esterazės inhibitoriaus gene [2, 7]. Būdinga, kad pacientai serga limfoproliferacinėmis

Lentelė. Įgimtos angioedemos priepuolio gydymo taktika

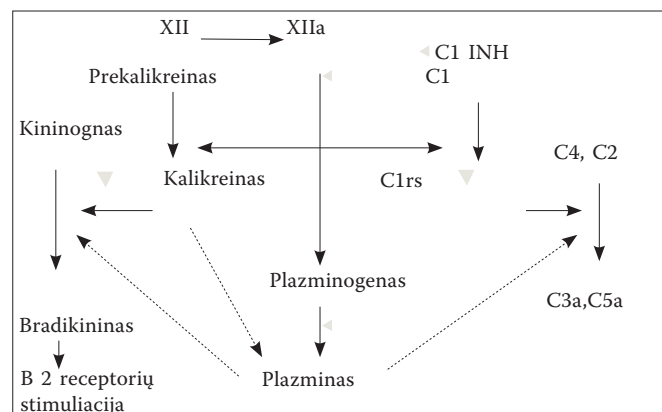
Simptomų lokalizacija	Oda		Pilvo organai	Gerklos
	kitos kūno odos sritys	veidas/kaklas		
Stebėti ir laukti	+/-	-	-	-
C1 esterazės inhibitorius <i>Icatibant</i> <i>Ecallantide</i>	+/-	+	+	+
Intubacija, tracheotomija	-	-	-	+

ligomis, sisteminė raudonoji vilklige, kurios sąlygoja C1 esterazės inhibitoriaus kiekio sumažėjimą [2]. Įgytą šios formos angioedemą gali sukelti autoantikūnai prieš C1 esterazės inhibitorių [2].

Šios formos angioedema išsivysto pacientams, vyresniems nei 40 m. [2], dažniausiai apima veidą, liežuvį, viršutinius kvėpavimo takus, tačiau gali pasireikšti bet kurioje kūno vietoje [2, 7]. Virškinimo trakto pažeidimas pasitaiko rečiau nei sergant įgimta angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stokos [2]. Diagnozuojant įgytą šios formos angioedemą, nustatoma mažesnė nei 50 proc. C1 esterazės inhibitoriaus koncentracija, sumažėjęs C1 esterazės inhibitoriaus antigeno, komplemento komponento C4 kiekis [2]. 20 proc. pacientų C1 esterazės inhibitoriaus koncentracija būna normali, o kai kuriems pacientams šio inhibitoriaus ir komplemento komponentų sumažėti gali tik per angioedemos epizodą [2]. Kai biocheminiais tyrimais negalima pagrįsti diagnozės, reikia pacientą tirti dėl galimos paveldimos angioedemos, susijusios su C1 esterazės inhibitoriaus stoka [2].

Patvirtinus įgytos angioedemos dėl C1 esterazės inhibitoriaus stokos diagnozę pacientai turėtų būti tiriami dėl autoimuninių ir limfoproliferacinių ligų. Rekomenduojama iširti C reaktyvųjį baltymą (CRB), eritrocitų nusėdimo greitį (ENG), atlikti serumo baltymų elektroforezę, šlapimo tyrimą dėl lengvųjų baltymų grandinių; po šių tyrimų spręsti dėl kaulų čiulpų punkcijos ir (ar) biopsijos [2].

Gydymas pradedamas nuo tinkamo pagrindinės ligos gydymo. Angioedemos epizodui nutraukti skiriamas pakaitinis gydymas C1 esterazės inhibitoriumi [2, 7]. Kai kurie autoriai siūlo rinktis rekombinantinį monokloninį antikūną rituksimabą, kuris jungiasi prie ląstelių paviršiuje esančių CD20 molekulių, būdingų tik B limfocitams; ikatibantą; kalikreino inhibitorių ekalantidą, tačiau šių vaistų efektyvumo įrodymų nepakanka [2]. Vaikams, nėščioms ir maitinančioms krūtimi moterims saugiausia skirti pakaitinį gydymą C1 esterazės inhibitoriumi [7]. Profilaktikai rekomenduojama traneksaminė rūgštis, kuri yra efektyvesnė gydant įgytą ligą nei įgimtą [2].

**2 pav.** C1 esterazės inhibitoriaus stokos sukeltos angioedemos patogenezė

ĮGIMTA ANGIOEDEMA: ETIOLOGIJA, KLINIKINIAI POŽYMIAI, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Įgimta angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stokos

Šios formos angioedema yra paveldimas autosominiu dominantiniu būdu [1]. Liga išsivysto dėl mutacijos viename iš dviejų C1 esterazės inhibitoriaus geno SERPING1 alelių [1, 2]. Dėl šios mutacijos kraujo plazmoje sumažėja C1 esterazės inhibitoriaus, kas sąlygoja didesnę bradikinino išsiskyrimą [1, 2]. Skiriami du įgimtos angioedemos dėl C1 esterazės inhibitoriaus stokos fenotipai: 1) angioedema dėl sumažėjusio C1 esterazės inhibitoriaus kiekio, 2) angioedema dėl sutrikusios C1 esterazės inhibitoriaus funkcijos (jo kiekis būna normalus ar net padidėjęs) [2].

Kai C1 esterazės inhibitoriaus stinga, būdingi pasikartojantys angioedemos simptomai įvairiose kūno vietose, neretai kvėpavimo takuose ir virškinimo trakte, trunkantys 2–5 dienas [2]. Beveik visiems pacientams pasireiškia pilvo skausmas dėl laikinos žarnyno obstrukcijos, kurią sukelia gleivinės edema [2]. Diagnozuojant ligą būtina atlikti laboratorinius kraujo tyrimus – plazmoje būna sumažėjęs komplemento komponentų C3 ir C4 kiekis dėl sutrikusio šios sistemos aktyvinimo klasikiniu būdu [2]. Diagnozė grindžiama būdingais klinikiniais požymiais ir daugiau nei 50 proc. sumažėjusiu C1 esterazės inhibitoriaus kiekiu [1, 2]. Tiems pacientams, kuriems C1 esterazės inhibitoriaus kiekis nesumažėjęs, būtina įvertinti C1 esterazės inhibitoriaus aktyvumą plazmoje [1, 2].

Skiriamas pakaitinis gydymas C1 esterazės inhibitoriumi, ikatibantu, ekalantidu, androgenais [1, 2]. Antifibrinoliziniai preparatai vartojami retai, nes jų efektyvumas mažesnis nei kitų vaistų. Gydyti turi būti pradėta nedelsiant, kai pasireiškia pirmieji angioedemos simptomai [1, 2], taigi pacientai turi būti apmokyti susileisti vaistą į raumenį namuose. Priepuoliams gydyti skiriamas

pakaitinis gydymas C1 esterazės inhibitoriumi, šviežiai šaldyta plazma (lentelė). Profilaktikai rekomenduojamos mažos androgenų dozės. Kadangi viršutinių kvėpavimo takų gleivinės edemą dažnai paskatina įvairios medicininės procedūros, ypač burnos ertmėje (pvz., dantų taisymas, traukimas ir kt.), prieš jas rekomenduojama skirti profilaktinę C1 esterazės inhibitoriaus dozę [2].

Įgimta angioedema dėl XII faktoriaus mutacijos

Šios formos angioedema išsivysto dėl Hagemano faktoriaus arba FXII geno 5q33 lokuso mutacijos [2], perduodamos autosominiu dominantiniu būdu.

Ligai būdingi pasikartojantys angioedemos epizodai, trunkantys 2–5 d., dažniausiai ištinsta veidas ir galūnės, liežuvis, viršutiniai kvėpavimo takai ir virškinimo trakto gleivinės [2]. Moterims angioedemos epizodus provokuoja hormoninės kontraceptinės tabletės, pakaitinės hormonų terapijos preparatai, nėštumas [2].

Liga diagnozuojama pagal klinikinius požymius, šeiminių anamnezę, normalų C1 esterazės inhibitoriaus kiekį ir nustatytą mutaciją FXII gene [2]. Kai šiame gene mutacijos nerandama, tokios formos angioedemos laikoma nežinomos kilmės paveldima angioedema [2]. Kai kurie autoriai ją priskiria trečiam įgimtos angioedemos dėl C1 esterazės inhibitoriaus stokos fenotipui [1].

Gdyti skiriama pakaitinė terapija C1 esterazės inhibitoriumi, ikatibantas, ekalantidas, androgenai ir traneksaminė rūgštis [2].

APIBENDRINIMAS

Angioedema pasireiškia lokaliu poodžio ir pogleivio timu. Skiriama įgimta (paveldima) ir įgyta angioedema. Visų ligos formų klinikiniai simptomai labai panašūs – edema, dažniausiai pažeidžianti veidą, liežuvį, kvėpavimo takus ir virškinimo traktą. Įgimta angioedema diagnozuojama tais atvejais, kai yra šeiminių anamnezė ir nustatytas sumažėjęs C1 esterazės inhibitoriaus kiekis ar susilpnėjusi jo funkcija arba rasta mutacija FXII gene. Kitais atvejais angioedema laikoma įgyta. Ją sąlygoja įvairios priežastys: padidėjęs histamino, bradikinino išsiskyrimas, sumažėjęs C1 esterazės inhibitoriaus kiekis sergant kitomis ligomis (alerginėmis, autoimuninėmis, onkologinėmis), AKFI vartojimas. Tais atvejais, kai nustatoma C1 esterazės inhibitoriaus stoka, skiriamas pakaitinis gydymas šiuo inhibitoriumi. Dar vartojami fibrinolitikas traneksaminė rūgštis, androgenai, bradiki-

nino B2 receptoriaus antagonistas ikatibantas, kalikreino inhibitorius ekalantidas. Angioedemos priepuolių profilaktikai dažniausiai skiriama traneksaminės rūgšties bei C1 esterazės inhibitoriaus.

HEREDITARY AND ACQUIRED ANGIOEDEMA

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: angioedema, hereditary, acquired.

Summary. Angioedema is defined as local swelling of subcutaneous and submucosal tissue. This disease is considered to be rare. There are two main types of angioedema – acquired and hereditary. These two groups are divided into smaller according to pathogenesis. Episodes of angioedema with swelling of face, tongue and respiratory and digestive tracts are common for all types of angioedema. This disease is life threatening because of risk of obstruction of respiratory tract. Treatment and prophylaxis are chosen according to pathogenesis of angioedema. The aim of this article is to review etiology, clinical features and diagnostic and treatment options of different types of angioedema.

LITERATŪRA

1. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, Grumach A, Katelaris CH, Lockey R, Longhurst H, Lumry W, Magerl M, Martinez-Saquer I, Ritchie B, Nast A, Pawankar R, Zuraw B, Maurer M. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012;5(12):182-99.
2. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-16.
3. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo GJ, Larco JI, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A; Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema; Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicinin. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):333-47; quiz follow 347.
4. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003;3:311-7.
5. Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med.* 2013;45(5):789-96.
6. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens* 2011;29:2273-7.
7. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, Gompels M, Jolles S, Seneviratne S, Symons C, Price A, Edgar D. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(3):4