

Paveldima angioedema: patogenezė, diagnostika ir genetinės konsultacijos vaidmuo klinikinėje praktikoje

HEREDITARY ANGIOEDEMA: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND THE ROLE OF GENETIC COUNSELLING IN CLINICAL SETTING

LINA KIEVIŠIENĖ¹, RASA UGENSKIENĖ¹, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ²

¹LSMU MA Genetikos ir molekulinės medicinos klinika, ²LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Paveldima angioedema (PAE, angl. *hereditary angioedema, HAE*) – tai reta paveldima liga, kuriai būdingi pasikartojantys poodžio arba pogleivio audinių tinimo epizodai dėl kraujagyslių išsiplėtimo ir padidėjusio jų pralaidumo. Dažniausiai pažeidžiamos sritys: veido, galūnių oda, virškinamasis traktas, kvėpavimo takai. Gali vystytis gyvybei pavojinga būklė – gerklų edema. Liga klasifikuojama į tris tipus, pastarieji – į smulkesnius potipius. Yra žinomi keli genai, susiję su PAE vystymusi. Didėjant naujos kartos sekoskaitos tyrimų prieinamumui, plečiasi genetinės PAE diagnostikos ir šių pacientų priežiūros galimybės. Geresnis sveikatos priežiūros specialistų supratimas apie PAE priežastis, kliniką ir diagnostiką gali pagerinti pacientų, sergančių PAE, gydymo baigtis. Straipsnio tikslas – aptarti PAE epidemiologiją, klasifikaciją, patogenezę, genetinę ligos pagrindą, klinikinės raiškos savitumus, diagnostikos ir tyrimo principus.

Reikšminiai žodžiai: paveldima angioedema, reta liga, genetinė konsultacija.

Summary. Hereditary angioedema (HAE) is a rare inherited disease characterized by recurrent episodes of swelling of the subcutaneous or submucosal tissues due to vasodilation and increased capillary permeability. Commonly affected areas are the skin of the face and limbs, gastrointestinal tract, and respiratory tract. Laryngeal edema – a life-threatening complication may develop. The disease is classified into three types and smaller subtypes. Several genes that are involved in the development of HAE have been identified. The emergence of next-generation sequencing tests for use in the clinical setting has led to an increase in its application in diagnostics and care for HAE patients. A better understanding of the causes, clinical presentation, and diagnosis of HAE may improve the course of the disease. The aim of this article is to review the epidemiology, classification, pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis of HAE with an emphasis on genetics.

Key words: hereditary angioedema, rare disease, genetic counselling.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.762>

ĮVADAS

Paveldima angioedema (angl. *hereditary angioedema, PAE*) – tai reta autosominiu-dominantiniu būdu paveldima liga, kuriai būdingi pasikartojantys poodžio arba pogleivio audinių tinimo epizodai dėl intensyvaus bradikinino išsiskyrimo sąlygotų kraujagyslių išsiplėtimo ir padidėjusio jų pralaidumo. Dažniausiai pažeidžiamos sritys: veido, galūnių oda, virškinamasis traktas, kvėpavimo takai. Tinimo epizodai lemia blogesnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir padidėjusį mirtingumą nuo gerklų edemos sukeltos kvėpavimo takų obstrukcijos [1, 2]. PAE yra reta liga, kurios paplitimas, skirtingų šaltinių duomenimis, yra nuo 1:50 000 iki 1:100 000 [3]. Lietuvoje 2021 m. duomenimis asmenų, kuriems diagnozuota PAE, yra 30, tačiau daliai žmonių liga nustatoma daug vėliau nuo jos simptomų atsiradimo [4]. PAE patogenezei svarbus komplemento sistemos reguliacinis baltymas C1 esterazės inhibitorius (C1-INH), kuris reguliuoja

bradikinino kiekį organizme [5]. Pagal šio baltymo kiekio ir aktyvumo lygį liga klasifikuojama į tris pagrindinius tipus: PAE dėl C1-INH stygiaus, PAE dėl C1-INH funkcijos sutrikimo ir PAE, kai C1-INH kiekis ir funkcija yra normalūs [6]. Pirmąjį ir antrąjį tipą lemia *SERPING1* geno patogeniniai ir galimai patogeniniai variantai. Trečiasis tipas yra heterogeniška grupė, klasifikuojama į smulkesnius potipius priklausomai nuo geno, dalyvaujančio ligos patogenezėje [7]. Kuo anksčiau PAE diagnozuojama, tuo greičiau galima pradėti specifinį gydymą ir užkirsti kelią naujiems priepuoliams. Raktas į sėkmingą ligos diagnostiką ir savalaikį gydymą – klinikinis ligos įtarimas. Diagnozei patvirtinti dažnai pakanka biocheminių tyrimų, tačiau sudėtingesniais atvejais gali būti reikalingas ir genetinis tyrimas. Kadangi PAE yra paveldima liga, būtinas ir paciento šeimos narių tyrimas, siekiant kuo anksčiau išsiaiškinti sergančius asmenis, ypač tuos, kuriems simptomai dar nepasireiškė [8]. Geresnis sveikatos

Moksliniai darbai ir apžvalgos

priežiūros specialistų supratimas apie PAE priežastis, kliniką ir diagnostiką gali pagerinti šių pacientų gydymo rezultatus.

Straipsnio tikslas – aptarti PAE epidemiologiją, klasifikaciją, patogenezę, genetinį pagrindą, klinikinės raiškos savitumus, diagnostikos ir tyrimo principus.

BENDRIEJI KLINIKINIAI POŽYMIAI

PAE simptomai dažniausiai prasideda vaikystėje ar paauglystėje, eiga gali pablogėti brendimo laikotarpiu, liga išlieka visą paciento gyvenimą [9]. Klinika dažniausiai išryškėja maždaug 12 gyvenimo metais. Pusei mergaičių, sergančių PAE, iki 12 metų amžiaus jau yra pasireiškęs bent vienas priepuolis, sulaukus 23 metų, simptominių pacienčių dažnis siekia 90 proc. Berniukams klinika išryškėja 1–2 metais vėliau [8]. Moterims liga pasireiškia anksčiau ir jos eiga gali būti sunkesnė dėl estrogenų įtakos. Ankstyva ligos pradžia gali būti susijusi su sunkesne jos eiga [10]. Priepuolių dažnis ir sunkumas labai skiriasi kiekvienam pacientui, netgi tiems, kuriems PAE sukėlė tas pats patogeninis geno variantas.

Priepuolis gali ištikti be jokio provokuojančio veiksnio arba būti susijęs su trauma, medicininėmis procedūromis, emociniu stresu, mėnesinėmis, infekcija, medikamentų (pvz., egzogeninių estrogenų, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių) vartojimu [11]. Iki pusės priepuolių yra lydimi lokalių prodrominių simptomų (odos standumas, dilgčiojimas, kraštinė edema), kurie išryškėja nuo kelių valandų iki paros prieš tinimo pradžią [8,12]. Dažniausiai angioedema tęsiasi 2–5 dienas.

PAE priepuoliai pasireiškia vietiniu poodžio arba pogleivio patinimu. Būdingiausi simptomai – tai odos tinimas (veido, galūnių srityse) ir pilvo skausmai. Kitų sričių (lyties organų, šlapimo ir kvėpavimo takų) pažeidimas nustatomas rečiau. Patinimas yra ribotas, nesimetriškas, trikdančias pažeistos srities funkciją, gali būti skausmingas. Niežulys nebūdingas, paspaudus sutinusią sritį pirštu, odos įdubimas nesusidaro. PAE nėra susijusi su dilgėline [13]. Virškinamajame trakte progresuojanti visceralinė edema gali sukelti žarnų nepraeinamumą, vėmimą ir stiprius pilvo skausmus. Patinimui praėjus, gali prasidėti viduriavimas. Jei šie

1 lentelė. Paveldimos angioedemos klasifikacija, ligos tipų laboratorinių ir klinikinių duomenų palyginimas pagal Mauer, Busse ir Zuraw su bendraautorais [8, 14, 15]

Tipas	PAE dėl C1-INH stygiaus arba funkcijos sutrikimo (PAE-C1-INH)		PAE, kai yra normalūs C1-INH kiekis ir funkcija (PAE-nC1-INH)
	PAE-1	PAE-2	
Genai	<i>SERPING1</i>		<i>F12, ANGPT1, PLG</i>
C4 kiekis	Sumažėjęs	Sumažėjęs	Norma
C1-INH antigeno kiekis	Sumažėjęs	Norma arba padidėjęs	Norma
C1-INH funkcinis aktyvumas	Sumažėjęs	Sumažėjęs	Norma
C1q	Norma	Norma	Norma
C3	Norma	Norma	Norma
Paveldėjimo tipas, penetrantiškumas	Autosominis-dominantinis, visiškai penetrantiškumas Maždaug 75 proc. pacientų būdinga teigiama šeimos anamnezė, likusi dalis turi <i>de novo</i> mutaciją		Autosominis-dominantinis, ne visiškai penetrantiškumas (vyrams gali nebūti simptomų – nešiotojai, ypač PAE-F12)
Amžius pirmo priepuolio metu	Vaikystėje arba paauglystėje, paūmėja brendimo metu		Dažniausiai po paauglystės
Lytis	Moterys = vyrai		Moterys > vyrai
Fenotipas	Pasikartojantis odos ir pogleivio patinimas be dilgėlinės, trunkantis >48 val.		Fenotipas panašus į PAE-C1-INH Ilgesni intervalai be simptomų, gyvenimo eigoje įvyksta mažiau priepuolių
Pažeidimo lokalizacija	Galūnių pažeidimas ir pilvo skausmai dažnesni nei veido patinimas		Odos ir virškinamojo trakto pažeidimas PAE-F12 pacientams pasireiškia dažniau nei PAE-NM
Virškinamasis traktas	Beveik visiems pacientams		Pusei pacientų
Veidas	Kartais		Būdinga
Liežuvis	Nebūdinga		Būdinga (ypač PAE-PLG)
Pažeidimas keliose vietose vienu metu	Būdinga		Nebūdinga
Kraštinė eritema	Būdinga		Nebūdinga

C1-INH – C1 esterazės inhibitorius; C3 – komplementas 3; C4 – komplementas 4; PAE – paveldima angioedema; PAE-1 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stygiaus (1 tipo paveldima angioedema); PAE-2 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus funkcijos sutrikimo (2 tipo paveldima angioedema); PAE-ANGPT1 – paveldima angioedema, susijusi su *ANGPT1* geno mutacija; PAE-F12 – paveldima angioedema, susijusi su *F12* geno mutacija; PAE-NM – paveldima angioedema, susijusi su nežinoma ar nenustatyta mutacija; PAE-PLG – paveldima angioedema, susijusi su *PLG* geno mutacija.

simptomai pasireiškia izoliuotai be odos pažeidimo, būklė gali būti neteisingai įvertinta kaip „ūminis pilvas“. Tiksli ir savalaikė diagnostika padeda išvengti nereikalingų chirurginių intervencijų ir jatrogeninių komplikacijų [12].

Gerklų edema, sukelta PAE, yra reta, tačiau gyvybei grėsminga būklė. Nepaisant to, kad viršutinių kvėpavimo takų patinimas sudaro tik apie 0,9 proc. visų priepuolių [2], daugiau nei pusei pacientų, sergančių PAE, gerklų edema įvyksta bent vieną kartą gyvenime [11]. Ankstyvieji simptomai yra burnos ar liežuvio patinimas, veržimas gerklės srityje, balso pokyčiai. Būklei progresuojant, per 20–30 min. pasunkėja rijimas, atsiranda stridoras. Asfiksija gali išsivystyti bet kurio amžiaus pacientams [12].

Amžius, kai liga pasireiškia pirmą kartą, pasiskirstymas tarp lyčių, tinimo lokalizacija, prodrominiai požymiai gali skirtis priklausomai nuo PAE tipo (1 lentelė).

PAE TIPAI

Išskiriami PAE tipai: PAE dėl C1-INH stygiaus arba funkcijos sutrikimo (PAE-C1-INH) ir PAE, kai yra normalūs C1-INH kiekis ir funkcija (PAE-nC1-INH) [8]. PAE-C1-INH toliau klasifikuojama į du potipus: PAE dėl C1-INH stygiaus (PAE-1), sudaranti apie 85 proc. visų PAE-C1-INH atvejų, ir PAE dėl C1-INH funkcijos sutrikimo (PAE-2), lemianti likusius 15 proc. PAE-1 ir PAE-2 kliniškai nesiskiria.

PAE PATOGENEZĖ IR GENETIKA

PAE-C1-INH

PAE-C1-INH vystosi dėl C1-INH stygiaus, sąlygotą jį koduojančio *SERPING1* geno patogeninių ir galimai patogeninių variantų (arba mutacijų). Šios mutacijos lemia sumažėjusią C1-INH koncentraciją kraujyje arba funkcijos sutrikimą, dėl to padidėja bradikinino išskyrimas. Bradikininas – tai fiziologiškai aktyviems plazmos polipeptidams priskiriamas nonapeptidinis kininas, susidarantis iš didelės molekulinės masės kininogeno, veikiant kraujo plazmos fermentui kalikreinui. Bradikininas plečia kraujagysles, didina jų pralaidumą ir lygiųjų raumenų tonusą, stimuliuoja skausmo receptorių [16]. Kliniškai tai pasireiškia kaip klasikiniai vietinio patinimo ir uždegimo požymiai [17].

C1-INH yra serino proteazių inhibitorius, priklausantis serpino baltymų superšeimai. Priešingai nei kiti serpinai (alfa-1-antitripsinas, antitrombinas-III), turintys gana siaurą taikinių spektrą, C1-INH veikia plačiai. Pagrindinė jo funkcija – komplemento sistemos ir kitų kaskadų, veikiančių bradikinino išskyrimą, inhibavimas [18]. C1-INH yra trijų kalikreino-kinino sistemos fermentų (XIIa, XIIb faktorių ir plazmos kalikreino) inhibitorius. Sumažėjus C1-INH kiekiui arba

sutrikus jo funkcijai, aktyvuojama minėta kaskada ir didėja bradikinino gamyba.

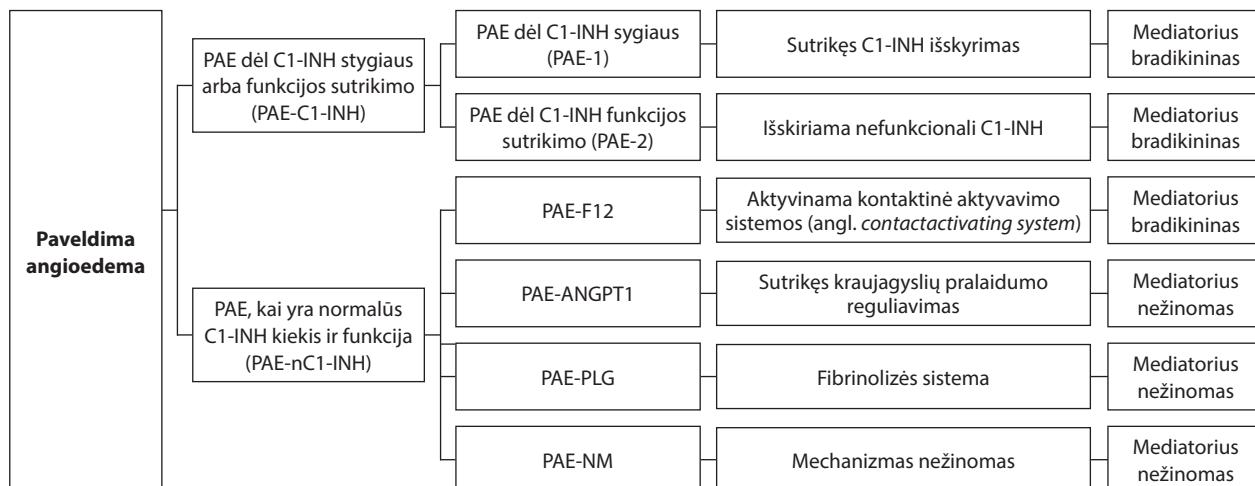
Maždaug ketvirtadalis PAE atvejų yra dėl įvykusių *de novo* mutacijų (genomo variantai, kurių neturi biologiniai tėvai, dažniausiai susidarę jų lytinėse ląstelėse iki apvaisinimo ir taip perduoti palikuonims), todėl diagnozei įtarti nebūtina teigiama šeimos anamnezė [19]. Taip pat galimas ir gonadų mozaicizmas, kurį galima įtarti, kai sveikiems tėvams gimsta du arba daugiau vaikų su autosomine-dominantine liga [20]. Visgi tokie klinikiniai atvejai yra itin reti – literatūroje aprašyti tik šeši *SERPING1* geno gonadų mozaicizmo atvejai [21]. Beveik visi asmenys, sergantys PAE, yra heterozigotai, turintys vieną ligą lemiantį alelį, nors literatūroje pateikiama atvejų, kai patogeniniai variantai nustatyti abiejuose aleliuose [22].

C1-INH koduojantis *SERPING1* genas yra 11 chromosomos ilgajame petyje ir turi aštuonis egzonus. Šiuo metu žinoma daugiau nei 700 *SERPING1* geno patogeninių ir galimai patogeninių variantų, lemiančių PAE-C1-INH [21]. PAE-1 genotipų mechanizmų grupė yra heterogeniška. Dažniausiai nustatomos kitos prasmės (angl. *missense*) (34 proc.), sukeliančios rėmelio poslinkį (angl. *frameshift*) (31 proc.), kirpimo vietos (angl. *splice site*) (10 proc.), beprasmės (angl. *nonsense*) (7 proc.) ir reguliacinių sričių (1 proc.) mutacijos [23]. Be to, iki 17 proc. atvejų yra dėl stambių patogeninių persitvarkymų (iškritų arba padvigubėjimų) [24]. PAE-2 dažniausiai vystosi dėl taškinių mutacijų baltymo aktyviajame centre ar šalia jo. Tokiu atveju baltymas yra sintetinas (C1-INH antigeno kiekis plazmoje normalus), tačiau jo funkcinis aktyvumas yra sumažėjęs. Baltymo kiekis gali būti net padidėjęs, nes pakitęs C1-INH negali sudaryti kompleksų su proteazėmis, todėl prailgėja jo pusinės eliminacijos laikas [25]. Iki 10 proc. PAE-C1-INH atvejų *SERPING1* geno patogeninių variantų nenustatoma [26]. Tai gali būti dėl nekoduojančių sekų pokyčių, keičiančių *SERPING1* geno raišką, arba kitų veiksnių, susijusių su padidėjusiu potransliaciniu C1-INH suvartojimu [27].

PAE-nC1-INH

Paveldimos angioedemos su normaliu C1-INH (PAE-nC1-INH) klinikinė išraiška iš esmės panaši į PAE-C1-INH. Šie pacientai turi normalius C1-INH kiekius ir funkciją, be to, *SERPING1* gene mutacijų nenustatoma [28]. PAE-nC1-INH yra paveldima autosominiu-dominantiniu būdu, tačiau penetrantiškumas nedidelis, ypač vyrams (jiems daugiau nei 90 proc. atvejų simptomai nepasireiškia, moterims – 40 proc.) [29]. Sutrikimas klasifikuojamas į potipius pagal tai, kokio geno mutacija lėmė ligos išsivystymą: XII faktoriaus (*F12*), angiopoetino-1 (*ANGPT1*) arba plazminogeno (*PLG*) [30]. Visgi, didžiąsiai daliai pacientų, sergančių PAE-nC1-INH, minėtų genų patogeniniai

Moksliniai darbai ir apžvalgos



1 pav. PAE tipai ir potipiai, žinomi angioedemos vystymosi mechanizmai ir juose dalyvaujantys mediatoriai pagal Zuraw su bendraautoriais [35]

C1-INH – C1 esterazės inhibitorius; PAE – paveldima angioedema; PAE-1 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stygiaus (1 tipo paveldima angioedema); PAE-2 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus funkcijos sutrikimo (2 tipo paveldima angioedema); PAE-ANGPT1 – paveldima angioedema, susijusi su *ANGPT1* geno mutacija; PAE-F12 – paveldima angioedema, susijusi su *F12* geno mutacija; PAE-NM – paveldima angioedema, susijusi su nežinoma arba nenustatyta mutacija; PAE-PLG – paveldima angioedema, susijusi su *PLG* geno mutacija.

variantai nenustatomi [8]. Kai šiuose genuose mutacijų nerandama, būklė vertinama kaip PAE su nežinoma arba nenustatyta mutacija (PAE-NM) (1 pav.).

PAE-nC1-INH mechanizmas yra mažiau išnagrinėtas nei PAE-C1-INH [31]. Manoma, kad jis susijęs su sustiprėjusiu bradikininio signalu. Yra duomenų, kad bradikinas gali vaidinti pagrindinį vaidmenį kai kurių tipų PAE-nC1-INH, ypač pacientams su *F12* geno mutacija [5,23,24]. Kai PAE vystosi dėl *ANGPT1* geno mutacijos, pažeidžiama normali kraujagyslių endotelio ląstelių citoskeleto struktūra [7]. Tai naujas mechanizmas, nesusijęs nei su krešėjimo, nei su kalikreino-kinino sistemomis, kurių vaidmuo PAE patogenezėi išnagrinėtas geriausiai.

F12 genas. Klinikinis PAE, sąlygotas *F12* geno mutacijos, fenotipas yra panašus į C1-INH stygiaus, tačiau ši būklė dažniau pasireiškia moterims dėl estrogenų poveikio. *F12* geno, koduojančio XII (Hagemano) krešėjimo faktorių, promotorius yra panašus į ERE (estrogenų atsako elemento (angl. *estrogen response element*)) geno promotorių, todėl estrogenas padidina XII faktoriaus koncentraciją kraujo plazmoje. Moterims angioedemos priepuolius gali sukelti nėštumas arba gydymas hormonine kontracepcija, pakaitine hormonų terapija [32]. Komplemento C4 kiekis ir C1-INH aktyvumas dažnai būna normalūs, išskyrus priepuolio metu. XII faktoriaus aktyvumo tyrimas netaikomas diagnozei nustatyti [7].

PLG genas. *PLG* genas koduoja baltymą plazminogeną. Plazminogenas yra fermento plazmino, kuris dalyvauja XII faktoriaus aktyvinime, pirmtakas. Esant *PLG* geno patogeniniam variantui, kraujo plazmoje didėja bradikininio, vystosi PAE [7]. Klinikinė išraiška pacientams su *PLG* geno mutacija skiriasi nuo PAE-

C1-INH. Ši būklė nustatoma suaugusiesiems, yra didesnė galvos ir kaklo srities (liežuvio, veido, gerklų) edemos tikimybė, santykinai rečiau pasireiškia galūnių arba lyties organų srities patinimai [33]. Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai ir angiotenzino receptorių blokatoriai dažnai sukelia priepuolius. Efektyviausi vaistai yra ikatibantas ir traneksaminė rūgštis [34].

DIAGNOSTIKA

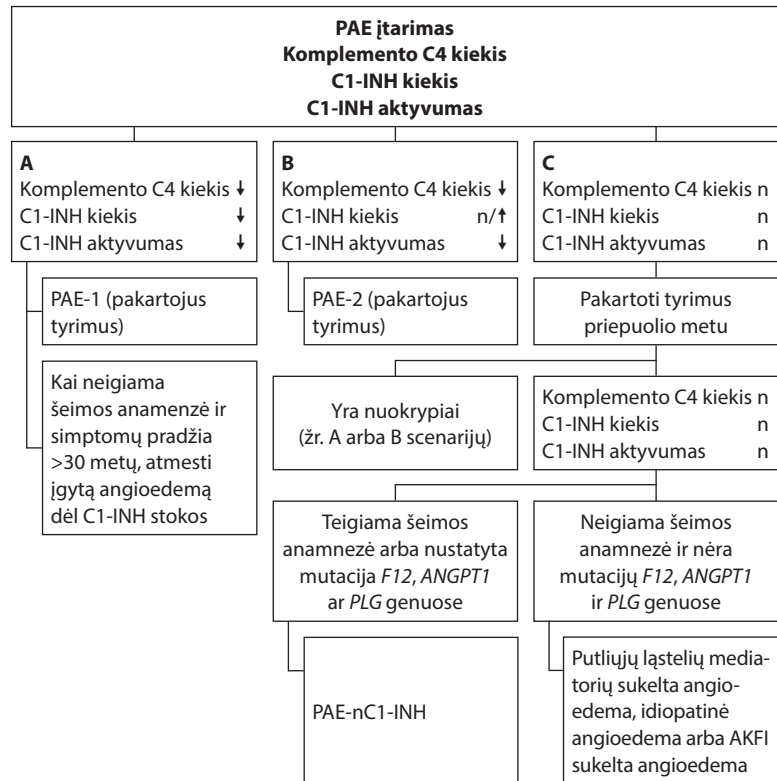
PAE reikia įtarti pacientui su pasikartojančiais edemos priepuoliais. Įtarimą sustiprinti padeda šie požymiai: 1) teigiama šeimos anamnezė (iki 25 proc. atvejų gali ir nebūti); 2) simptomai, atsiradę vaikystėje arba paauglystėje; 3) pasikartojantys pilvo skausmai; 4) viršutinių kvėpavimo takų edema; 5) neefektyvus gydymas antihistamininiais vaistais, gliukokortikoidais arba adrenalinu; 6) prodrominiai simptomai (standumas, dilgčiojimas, kraštinė edema) prieš išsivystant patinimui; 7) nėra dilgėlinės išbėrimo [8, 12].

Pacientams, kuriems įtariama PAE, reikalingi komplemento komponento C4 ir C1-INH kiekio bei aktyvumo tyrimai. Jei kuri nors iš šių analizių reikšmių yra sumažėjusi, diagnozei patvirtinti tyrimus rekomenduojama kartoti. Tiek PAE-1, tiek PAE-2 būdingas sumažėjęs C4 kiekis, tačiau šio tyrimo jautrumas yra ribotas [36]. 2–4 proc. pacientų, sergančių PAE, C4 kiekis ne priepuolio metu būna nepakitęs, todėl normali C4 koncentracija neleidžia atmesti PAE [37]. PAE-1 atveju C1-INH koncentracija ir aktyvumas yra sumažėję. Normali arba padidėjusi C1-INH koncentracija, esant sumažėjusiam aktyvumui, būdinga PAE-2 [38]. C3 koncentracija paprastai yra normali, todėl PAE diagnostikai šis tyrimas netikslingas [8]. Jaunesniems nei

vienerių metų vaikams galimi klaidingai teigiami arba klaidingai neigiami C1-INH rezultatai, nes šiame amžiuje referencinės reikšmės būna mažesnės dėl nebrandžios C1-INH raiškos, palyginus su suaugusiųjų [39,40]. Be to, C4 koncentracija paprastai pasiekia suaugusiųjų lygį nuo 2–3 metų amžiaus [41]. PAE diagnostikos algoritmas, parengtas Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos (EAACI) bei Pasaulio alergologijos organizacijos (WAO), pateikiamas 2 pav.

Genetiniai tyrimai. Pasaulyje ir Lietuvoje plečiantis genetinio konsultavimo ir tyrimo indikacijos bei didėjant naujos kartos sekoskaitos tyrimų prieinamumui, atsiveria galimybės tiksliai genetinių ligų diagnostikai ir tyrimų rezultatų pritaikymui pacientų konsultavimui bei priežiūrai. Visgi PAE galima diagnozuoti vien pagal kliniką, šeiminių anamnezę ir biocheminius tyrimus, be to, C1-INH tyrimas yra informatyvus bei pigesnis nei genetiniai tyrimai, todėl kaip pirmojo pasirinkimo tyrimai jie neatliekami [42], tačiau genetinis tyrimas yra informatyvi priemonė diagnostikai sudėtingesniais atvejais. Genetinis tyrimas gali būti naudingas, kai yra didelis klinikinis PAE įtarimas, tačiau biocheminiai tyrimai (C4 ir (arba) C1-INH kiekis ar funkcinis aktyvumas) yra ribiniai ir nepakankami diagnozei pagrįsti. Pavyzdžiui, kai diferencinė diagnostika tarp paveldimos ir įgytos angioedemos formos yra sudėtinga [23, 42]. Taip pat tais atvejais, jei C4 bei C1-INH kiekis ir aktyvumas yra normalūs, galima įtarti PAE-nC1-INH, tuomet diagnozei patvirtinti reikalingas XII faktoriaus (*F12*), angiopoetino-1 (*ANGPT1*), plazminogeno (*PLG*) genų tyrimas [43]. Kaip minėta, vaikams iki vienerių metų C1-INH nustatymas nėra patikimas diagnozuojant PAE [40], todėl genetinis tyrimas tikslingas nustatant PAE diagnozę vaikams, ypač tais atvejais, kai biocheminiai tyrimai neinformatyvūs ir žinoma tiksli tėvams rasta mutacija [6, 41, 44, 45]. Genetiniai tyrimai taip pat gali būti tikslingi siekiant suteikti pacientui genetinę konsultaciją, kai įtariamas gonadų mozaicizmas [20].

PAE-C1-INH diagnostikai svarbus yra *SERPING1* genas. Auksinis standartas – geno sekoskaita Sanger metodu. Pirma, amplifikuojami visi aštuoni *SERPING1* geno egzonus (įskaitant 5' - ir 3' -UTR dalis, introno-egzono ribas) [7]. Kai visuose aštuoniuose *SERPING1* geno egzonuose patogeninių variantų nenustatoma, atliekama sudėtinė liguojamų zondų amplifikacija (angl. *multiplex ligatable probe amplification*, MLPA), ieškant didelių



2 pav. Pacientų, kuriems įtariama PAE, tyrimo algoritmas remiantis bendromis Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos (EAACI) bei Pasaulio alergologijos organizacijos (WAO) 2017 m. atnaujintomis paveldimos angioedemos gydymo gairėmis [8]

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius; C1-INH – C1 esterazės inhibitorius; n – norma; PAE – paveldima angioedema; PAE-1 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stygiaus (1 tipo paveldima angioedema); PAE-2 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus funkcijos sutrikimo (2 tipo paveldima angioedema); PAE-nC1-INH – paveldima angioedema, kai yra normalūs C1 esterazės inhibitoriaus kiekis ir funkcija.

geno fragmentų iškritų (delecijų), padvigubėjimų (duplikacijų). Įtariant PAE-nC1-INH, kitų genų (*F12*, *ANGPT1*, *PLG*) tyrimas atliekamas Sanger sekoskaitos metodu amplifikuojant egzonus, susijusius su žinomais patogeniniais variantais (2 lentelė). Be to, diagnozei patvirtinti gali būti taikoma ir naujos kartos sekoskaita, analizuojant žinomus genus, susijusius su PAE [7].

GENETINĖ KONSULTACIJA, GIMINAIČIŲ TYRIMAS

Pacientams, kuriems įtariama arba diagnozuota PAE, rekomenduojama gydytojo genetiko konsultacija, kurios metu analizuojama genealogija, konsultuojama dėl giminaičių tyrimo tikslingumo, aptariamas šeimos planavimo klausimas [6]. Pacientas turėtų būti informuotas apie ligos paveldėjimo tipą, penetrantiškumą, genetinį ir klinikinį heterogeniškumą.

Asmenų, sergančių PAE, šeimos nariai, įskaitant senelius, tėvus, brolius, seseris, vaikus ir anūkus, turi būti tikrinami dėl PAE atliekant komplemento komponento C4 ir C1-INH kiekio bei aktyvumo kraujo plazmoje tyrimus. Uždelsta ligos diagnostika ir gydymas lemia didesnę sergamumą ir blogesnę gyvenimo kokybę. Be to, yra rizika, kad pirmas PAE priepuolis

Moksliniai darbai ir apžvalgos

gali pasireikšti kvėpavimo takų edema ir netgi būti mirtinas [8].

Su pacientu, planuojančiu susilaukti vaikų, aptariama ligos paveldėjimo rizika, tinkamas medikamentinis PAE gydymas iki pastojimo, kitos tyrimo galimybės ir jų poreikis (pvz., naujagimio patikra) [6]. Planuojantiems nėštumą svarbu pabrėžti, kad kai kurie PAE gydymui skiriami medikamentai yra kontraindikuotini nėštumo ir laktacijos laikotarpiu. Pavyzdžiui, androgenai praeina placentos barjerą, veikia moteriškosios lyties vaisių, gali sukelti placentos funkcijos nepakankamumą, vaisiaus augimo sulėtėjimą [46]. Jei planuojama taikyti pagalbinio apvaisinimo metodus, būtina aptarti didelių dozių estrogenų skyrimo riziką, nes pati intervencija gali sukelti angioedemos priepuolį [47].

Prenatalinė PAE diagnostika klinikinėje praktikoje plačiai netaikoma dėl kelių priežasčių. Pirma, apie 10 proc. PAE atvejų genetinės mutacijos nenustatomos, antra, ligos pasireiškimo sunkumas gali labai skirtis netgi turintiems tą pačią mutaciją, trečia, medikamentinio gydymo galimybės reikšmingai pagerino pacientų, sergančių PAE, gyvenimo kokybę. Taigi, prenatalinė diagnostika neturi įtakos nėštumo taktikai, nes, gimus kūdikiui, sergančiam PAE, liga gali būti sėkmingai valdoma [23, 26, 27, 47].

PAE paveldima autosominiu-dominantiniu būdu, todėl pacientų, sergančių PAE, vaikai turi 50 proc. tikimybę paveldėti šią ligą. Ekspertai rekomenduoja sergančių tėvų vaikams diagnozę nustatyti kuo anksčiau, jei įmanoma – iki klinikinių požymių pasireiškimo. Iki tol, kol tyrimas dėl PAE nėra baigtas ir ligos diagnozė neatmesta, visus tėvų, sergančių PAE, vaikus rekomenduojama vertinti kaip potencialiai turinčius PAE [8]. Jei sveikiems tėvams gimsta kūdikis su autosomine-dominantine liga, tokie atvejai dažnai iškart vertinami kaip *de novo* pokyčiai. Visgi, itin retai tiems patiems sveikiems tėvams gimsta antras vaikas su tokia pačia autosomine-dominantine liga. Tuomet reikia įtarti gonadų mozaicizmą (kai patogeninis variantas yra tik dalyje vieno iš tėvų gametų (lytinių ląstelių), todėl asmuo klinikinių ligos požymių neturi, tačiau gali šį pokytį perduoti savo vaikams). Šiuo atveju ligos pasikartojimo palikuonims rizika yra didesnė nei esant izoliuotai atsitiktinei *de novo* mutacijai. Tikslią paveldėjimo riziką gonadų mozaicizmo atveju nustatyti sudėtinga, nes ji priklauso nuo to, kokia dalis lytinių ląstelių turi patogeninį pokytį.

IŠVADOS

PAE – tai reta, tačiau potencialiai gyvybei grėsminga liga, pasireiškianti galūnių, veido, virškinamojo trakto

2 lentelė. PAE tipai ir potipiai, juos lemiantys genai ir jų mutacijos pagal Banday su bendraautorais [7]

PAE tipas	PAE potipis	Geno pavadinimas	Žinomi patogeniniai variantai
PAE-C1-INH	PAE-1, PAE-2	<i>SERPING1</i>	Daugiau nei 700 patogeninių ir galimai patogeninių variantų [21]
PAE-nC1-INH	PAE-F12	<i>F12</i>	9-o egzono kitos prasmės (angl. <i>missense</i>) variantai (p.Thr309Lys) ir (p.Thr328Arg) 9-o egzono/9-o introno jungties 72 bazių porų iškrita (c.971_1018 + 24del72) ir 18 bazių porų padvigubėjimas (c.892_909dup)
	PAE-ANGPT1	Angiopoeitino (<i>ANGPT1</i>)	Kitos prasmės (angl. <i>missense</i>) variantas c.807G>T (p.Ala119Ser)
	PAE-PLG	Plazminogeno (<i>PLG</i>)	9-o egzono kitos prasmės (angl. <i>missense</i>) variantas c.988 A>G (p.Lys330Glu)
	PAE-NM	–	Mutacijų nė viename iš anksčiau minėtų genų nenustatyta

PAE – paveldima angioedema; PAE-1 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stygiaus (1 tipo paveldima angioedema); PAE-2 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus funkcijos sutrikimo (2 tipo paveldima angioedema); PAE-ANGPT1 – paveldima angioedema, susijusi su *ANGPT1* geno mutacija; PAE-C1-INH – paveldima angioedema, susijusi su C1 esterazės inhibitoriaus stygiu arba funkcijos sutrikimu; PAE-F12 – paveldima angioedema, susijusi su *F12* geno mutacija; PAE-nC1-INH – paveldima angioedema, kai yra normalūs C1 esterazės inhibitoriaus kiekis ir funkcija; PAE-NM – paveldima angioedema, susijusi su nežinoma arba nenustatyta mutacija; PAE-PLG – paveldima angioedema, susijusi su *PLG* geno mutacija.

ir viršutinių kvėpavimo takų patinimu. Bradikinas yra pagrindinis mediatorius, atsakingas už tinimo vystymąsi. Jo išsiskyrimą reguliuoja C1-INH, kuris yra koduojamas *SERPING1* geno. Dauguma PAE atvejų yra susiję su šio geno mutacijų sukeltais C1-INH stygiu arba funkcijos sutrikimu. Išskiriamas ir retesnis PAE tipas su normaliu C1-INH, kurio patogenezėi yra svarbūs kiti genai. Naujų PAE patogenezės mechanizmų išaiškinimas išplečia iki šiol turėtus žinias apie PAE diagnostiką ir gydymą, tačiau svarbiausia, siekiant kuo anksčiau diagnozuoti ligą, išlieka jos klinikiniai požymiai. Sudėtingų atvejų diagnostika ir ilgalaikis pacientų priežiūros parinkimas, įskaitant šeimos narių tyrimą, turėtų būti vykdomas dalyvaujant daugiadalykei komandai.

Gauta 2021 06 30

Priimta 2021 08 23

LITERATŪRA

1. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(3):S51-131.
2. 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(3):692-7.
3. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care.* 2013; 19(7):s103-10.
4. Malinauskienė L, Chomičienė A, Žilėnaitė E, Černiauskas K,

- Bajoriūnienė I, Staikūnienė J, ir kt.** Paveldima angioedema: diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vilniaus universiteto leidykla; 2021.
5. **Zeerleder S, Levi M.** Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. *Ann Med.* 2016; 48(4):256–67.
 6. **Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al.** International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(3):901–11.
 7. **Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, Rawat A, Singh S.** An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis.* 2020; 7(1):75–83.
 8. **Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al.** The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2018; 11(1):1–20.
 9. **Bernstein JA.** Update on angioedema: Evaluation, diagnosis, and treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32(6):408–12.
 10. **Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL.** Pediatric Hereditary Angioedema. *Clin Pediatr.* 2016; 55(10):935–42.
 11. **Patel G, Pongracic JA.** Hereditary and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40(6):441–5.
 12. **Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al.** A focused parameter update: Hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(6):1491–1493.e25.
 13. **Khan DA.** Hereditary angioedema: Historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32(1):1–10.
 14. **Busse PJ, Christiansen SC.** Hereditary Angioedema. *Longo DL, editor. N Engl J Med.* 2020; 382(12):1136–48.
 15. **Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al.** Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33(6):145–56.
 16. **Zuraw BL.** Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2008; 359(10):1027–36.
 17. **Nzeako UC.** Hereditary Angioedema. *Arch Intern Med.* 2001; 161(20):2417.
 18. **Davis A, Lu F, Mejia P.** C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2010; 104(11):886–93.
 19. **Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al.** Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106(6):1147–54.
 20. **Ebo DG, van Gasse AL, Sabato V, Bartholomeus E, Reyniers E, Vanbellinghen J-F, et al.** Hereditary angioedema in 2 sisters due to paternal gonadal mosaicism. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(1):277–279.
 21. **Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, Ghannam A, Wagenaar-Bos IGA, Roem D, et al.** SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum Mutat.* 2020; 41(1):38–57.
 22. **López-Lera A, Favier B, de la Cruz RM, Garrido S, Drouet C, López-Trascasa M.** A new case of homozygous C1-inhibitor deficiency suggests a role for Arg378 in the control of kinin pathway activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(6):1307–10.e3.
 23. **Germenis AE, Speletas M.** Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(2):170–82.
 24. **Tosi M.** Molecular Genetics of C1 Inhibitor. *Immunobiology.* 1998; 199(2):358–65.
 25. **Prada AE, Zahedi K, Davis AE.** Regulation of C1 inhibitor synthesis. *Immunobiology.* 1998; 199(2):377–88.
 26. **Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M.** Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: Functional and structural correlates. *Mol Immunol.* 2008; 45(13):3536–44.
 27. **Speletas M, Szilagyi A, Psarros F, Moldovan D, Magerl M, Kompoti M, et al.** Hereditary angioedema: Molecular and clinical differences among European populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(2):570–573.e10.
 28. **Bork K.** Hereditary angioedema with normal C1 inhibition. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9(4):280–5.
 29. **Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabanas R.** Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health.* 2014; 839.
 30. **Bork K.** Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1):15.
 31. **Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T.** The genetics of hereditary angioedema: A review. *J Rare Dis Res Treat.* 2017; 2(4):14–9.
 32. **Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J.** Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* 2015; 70(8):1004–12.
 33. **Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braene I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al.** Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2018; 73(2):442–50.
 34. **Germenis AE, Loules G, Zamanakou M, Psarros F, González-Quevedo T, Speletas M, et al.** On the pathogenicity of the plasminogen K330E mutation for hereditary angioedema. *Allergy.* 2018; 73(8):1751–3.
 35. **Zuraw BL.** Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(3):884–5.
 36. **Aabom A, Bygum A, Koch C.** Complement factor C4 activation in patients with hereditary angioedema. *Clin Biochem.* 2017; 50(15):816–21.
 37. **Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ.** An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol.* 2007; 149(3):513–6.
 38. **Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al.** 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1):1–13.
 39. **Farkas H.** Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1):18.
 40. **Charest-Morin X, Betschel S, Borici-Mazi R, Kanani A, Lacuesta G, Rivard G-É, et al.** The diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a survey of Canadian physicians and laboratories. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018; 14(1):83.
 41. **Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, López-Trascasa M, Caballero T.** Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol.* 2016; 36(1):16–8.
 42. **Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I.** Diagnosis and Treatment of Bradykinin-Mediated Angioedema: Outcomes from an Angioedema Expert Consensus Meeting. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; (2):119–27.
 43. **Bowen T.** Hereditary angioedema: Beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011; 7(1):1.
 44. **Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al.** International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017; 72(2):300–13.
 45. **Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, Fisker N, Jakobsen MA, Bygum A.** Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1):55.
 46. **Brunskill PJ.** The effects of fetal exposure to danazol. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol.* 1992; 99(3):212–5.
 47. **Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al.** International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2):308–20.