

Angioedém na podkladě deficitu C1 inhibitoru

Ondrej Šantavý, Jaroslav Žák

Interní oddělení Karlovarské krajské nemocnice

Kazuistika popisuje případ pacienta s hereditárním deficitem C1 inhibitoru, který se iniciálně prezentoval obrazem ileokolitidy. Diagnóza byla laboratorně potvrzena 0% funkční aktivitou C1 inhibitoru, byla zahájena terapie antagonistou B2 receptoru s dobrým efektem.

Klíčová slova: angioedém, deficit C1 inhibitoru.

Angioedema caused by of C1 esterase inhibitor deficiency

Our case study presents patient with C1 esterase inhibitor deficiency, whose first manifestation was due to abdominal colic. Our diagnosis was confirmed by assessing the C1INH levels and C1INH functional deficit. Therapy was started with B2 receptor antagonist Icatibant with promising result.

Key words: angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency.

Úvod

Deficit C1 inhibitoru je vzácné onemocnění, které je charakterizováno opakovaným výskytem epizod angioedému v různých lokalizacích, nejčastěji v orofaciální oblasti a v oblasti horních dýchacích cest. Rozlišujeme dvě formy, formu dědičnou – onemocnění zvané hereditární angioedém (HAE) a formu získanou, získaný angioedém (z anglického acquired, AAE). Incidence HAE je 1 : 50 000, AAE je onemocnění ještě přibližně o řád vzácnější. Získaný angioedém může být primárním, idiopatickým onemocněním bez nalezené vyvolávající příčiny, nebo je asociován s jinými onemocněními – lymfoproliferativními chorobami (monoklonální gammapatie, B-lymfomy) nebo autoimunitními záněty, popřípadě virové infekce (infekce virem HIV nebo HBV). Léčba jak HAE, tak AAE je obdobná, cíle léčby jsou dvojí: v první řadě prevence vzniku angioedému, v druhé řadě jeho samotná léčba v případě, že již dojde k rozvoji angioedému (1).

Popis případu

Naším pacientem je 73letý muž s arteriální hypertenzí a dyslipidemií, hypertonik s chronickou ischemickou chorobou srdeční kardiak po prodělaném STEMI před deseti lety. Od té doby bez jakýchkoliv zdravotních potíží, ve velmi dobré kondici, biologický věk nižší než kalendářní. V chronické medikaci aspirin, sartan, statin, betablokátor.

Pacient se poprvé objevil na akutním příjmu naší nemocnice v březnu. Byl přivezen pro kolikovitě bolesti břicha, zvracení, dehydrataci. V předchorobí si nikdy na podobné obtíže nestěžoval. Vstupní laboratorní vyšetření odhalilo mírnou elevaci CRP (22) a leukocytózu (16, 7), jinak bez pozoruhodností. Byl vyšetřen chirurgem, klinické vyšetření přineslo nález difúzně bolestivého břicha při jeho palpačním vyšetření, bez jasně vyjádřených známek peritoneálního dráždění. Bylo provedeno kontrastní CT dutiny břišní s nálezem dlouhého, kontinuálního postižení stěny prakticky celého ilea (vrstevnatá výrazně rozšířená stěna) přesahující proximálně na jejunum a distálně přes cékum na colon ascendens, nebyly popsány známky ischemie či venookluze. Vedlejším nálezem byl objemný ascites. Vzhledem k CT nálezu ileokolitidy byla vyjádřena suspekce na idiopatický střevní zánět (IBD), nemocný byl přijat na chirurgické oddělení. S odstupem tří dnů od admise byla provedena kolonoskopie, s nálezem klidné divertikulosy sigmatu. Biopsie nebyla provedena. Byla provedena kultivace a PCR analýza stolice a výtěr z anu, s negativním nálezem. Za hospitalizace byla podána symptomatická terapie (parenterální hydratace a spasmolytika), došlo k úplnému ústupu obtíží včetně vymizení průjmu. V klinicky uspokojivém stavu byl nemocný dimitován.

S odstupem 14 dnů se pacient pro totožné obtíže objevil na akutním příjmu naší nemocnice opět. V laboratoři tentokrát byla přítomna středně významná zánětlivá aktivace s leukocytózou (18) a elevací CRP

(50), nově přítomno akutní renální selhání, R dle RIFLE klasifikace. Při příjmu bylo provedeno nativní CT vyšetření břicha, popisován obdobný obraz jako na prvním, kontrastním CT, nově postižen delší úsek jejunu. Admise tentokrát na interní oddělení. Pracovní diagnózou zůstávala IBD. Při příjmu podán krystaloid, analgetika a spasmolytika. Krátce po admisi zopakována kolonoskopie a push enteroskopie, s výjimkou nálezu četných erozí sliznice duodena normální endoskopický nálezu. Byla provedena biopsie z colon, céka i z terminálního ilea, všechny vzorky s normálním nálezem. Provedena diagnostická punkce ascitu, dle serum-ascites albumin gradientu (SAAG) neodpovídající portohypertenzní etiologii. Cytologie i mikrobiologie ascitické tekutiny byla negativní. Vzhledem k normální biopsii duodena vyloučena gluten-senzitivní enteropatie i autoimunitní enteropatie. Zopakována mikrobiologická analýza stolice, tentokrát včetně parazitologie, kompletně negativní. Provedena základní imunoanalýza, vyloučeny ANCA-asociované vaskulitidy, negativní ANA. Pacient byl v dobrém klinickém stavu, bez návratu potíží, po 4 dnech hospitalizace dimitován. Poučen o okamžitém návratu do nemocnice v případě návratu potíží. Byl vysazen anopyrin pro námi pracovně zvažovanou NSAID-enteropatii/kolopatii, aspirin vyměněn za klopogrel.

Za dva týdny po dimisi byl pacient vyšetřen akutně dermatologem pro otok dolního rtu a tváře. Dermatologem stav interpretován jako angioedém, v akutní ambulanci podán i. v. steroid, zvolen ambulantní postup, z ambulance propuštěn s per os steroidem (prednison 40 mg 1x denně na týden) a antihistaminikem (bisulepin 2 mg 3x denně na týden). Za dalších 21 dní pacient admitován k observaci na ORL oddělení pro obdobné potíže – otok jazyku, rtu a vchodu laryngu, rovněž na podkladě angioedému. Po 24 hodinové observaci dimitován.

Projevy angioedému v oblasti tváře a horních dýchacích cest nás přinutily zvážit deficit C1 inhibitoru jako příčinu vysvětlující pacientovy

symptomy. Pacienta jsme pozvali k ambulantní kontrole, byla provedena rozšířená imunologická analýza včetně stanovení hladiny C1 inhibitoru. Detekována snížená hladina C4 a C1 inhibitoru (C1INH), funkční aktivita C1INH0%. Stav jsme interpretovali jako deficit C1 inhibitoru, vzhledem k věku pacienta a negativní rodinné anamnéze předpoklad získaného deficitu.

Pacienta jsme referovali do Centra pro léčbu hereditárního angioedému, patřícího pod 2. LF UK a FN Motol. Pacient byl časně přebrán do péče, byl mu vydán antagonist B2 receptoru (preparát Icatibant) k časně domácí léčbě akutní ataky. Ve sledovaném období (3 měsíce) pacient Icatibant aplikoval jednou, celá ataka byla zvládnuta doma pacientem. Bylo provedeno genetické vyšetření, nebyla provedena mutace v genu SERPING. Příčina získaného deficitu nebyla v době psaní tohoto článku objasněna. Bylo provedeno PET/CT, bez jasného foku místa akumulace radiofarmaka.

Diskuze

Angioedém tvoří spolu s urtikárií společnou skupinu onemocnění. Podkladem obou onemocnění je vazodilatace a únik tekutiny z intravaskulárního prostoru do intersticia. V případě urtikárie je otok lokalizován do povrchové vrstvy dermis, při angioedému do hlubších vrstev kůže a podkoží, popřípadě sliznice. Z patofyziologického hlediska rozlišujeme dva mechanismy vedoucí k vzniku otoku. V případě takzvaného histaminergního angioedému dochází k rozvoji angioedému na podkladě IgE mediované reakce vedoucí k uvolnění histaminu a dalších vazodilatačních substancí z aktivovaných mastocytů. Druhou variantou je bradykininem mediováný angioedém. Angioedém může vznikat kdekoli v těle, nejtypičtější lokalitou je oblast tváře, dutiny ústní, horních dýchacích cest. Další poměrně častou lokalitou je trávicí trakt, angioedém trávicího traktu se projevuje krutou, kolikovitou bolestí, zvracením a průjmem (2, 3).

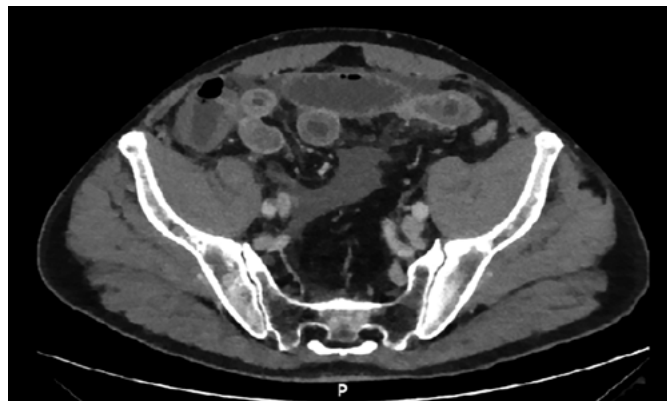
Obr. 1. Nativní CT snímek, koronární projekce; na tomto snímku je vidět zánětlivé postižení stěny tenkého střeva, volná tekutina perihepatálně



Obr. 2. Kontrastní CT, koronární projekce, portální fáze. Vidíme rozšíření stěny kliček tenkého střeva, vrstvení stěny, volná tekutina perihepatálně



Obr. 3. Kontrastní CT dutiny břišní, planární projekce; vidíme rozšíření stěny tenkého střeva a vrstvení stěny, volná tekutina v mezikličkovém prostoru



Bradykinem-mediovaný angioedém má dvě formy, hereditární a získanou. Hereditární angioedém (HAE) je autozomálně dominantně přenosné onemocnění, které je způsobeno mutací v genu *SERPINC1*, genu pro C1 inhibitor. Mutace v genu může vést ke kompletnímu deficitu C1 inhibitoru, nebo k tvorbě nefunkčního proteinu. Třetí variantou je HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru, tato forma je způsobena mutací v genu pro faktor XII. Získaný (sporadický) deficit C1 inhibitoru vzniká tvorbou autoprotilátek proti C1INH nebo extenzivní konzumací C1INH při aktivaci komplementu. C1INH blokuje katalytickou aktivitu faktoru XII (Hagemanova faktor) a přeměnu prekalikreinu na kalikrein, kalikrein reguluje tvorbu bradykininu. Ať už získaný, nebo hereditární deficit C1 inhibitoru vede ke snížené degradaci bradykininu, k jeho zvýšeným hladinám v séru, vysoké sérové hladiny bradykininu vedou k rozvoji angioedému.

Na možnou diagnózu HAE či získaného deficitu C1INH bychom měli pomýšlet nejenom u pacientů prezentujících se rekurentními epizodami otoku hrtanu, jazyka či rtů, ale i u pacientů s opakovanými epizodami abdominální koliky. Definitivní diagnóza se opírá o průkaz deficitu C1INH, popřípadě snížené funkce C1INH. Dalšími nálezy je nízká hladina C4 a C2, v případě získaného deficitu i C1 a C1q. Pacientům se získaným deficitem chybí pozitivní rodinná anamnéza. Všichni pacienti, u kterých je podezření na získanou formu, by měli podstoupit onkologický

a autoimunitní screening. Nejčastějším onemocněním asociovaným se získaným deficitem C1INH je primární lymfom sleziny (2, 3).

Terapie nemocných pacientů s deficitem C1INH má dvě úrovně – léčba profylaktická, které cílem je zamezení rozvoje angioedému, a terapie akutní ataky. V léčbě bradykinem indukovaného angioedému se nevyužívají antihistaminika ani kortikoidy, jelikož jsou neúčinné.

K terapii akutní ataky je v ČR dostupných několik preparátů. Prvním z nich je plazmatický derivát C1 inhibitoru (pdC1-INH) Berinert. Podává se nitrožilně v dávce 20 IU/kg tělesné hmotnosti. Druhou možností je využití rekombinantního lidského C1 inhibitoru (rhC1-INH, preparát Ruconest). Pacienti léčení rhC1-INH nejsou ohroženi přenosem infekčních onemocnění, jako jsou recipienti plazmatických koncentrátů. Podává se v dávce 50 jednotek na kilogram do maximální dávky 4 200 jednotek. Pro tyto preparáty platí, že jsou dostupné pouze centrově. Posledním preparátem dostupným v ČR v terapii akutní ataky je antagonist B2 receptoru pro bradykinin, Icatibant (obchodní název Firazyro®). Preparát Icatibant se podává podkožně, je distribuován jako předplněná stříkačka. Jednotlivá dávka je 30 mg. Tento preparát je určen k autoaplikaci pacientem v případě rozvoje projevů angioedému. V terapii akutního, život ohrožujícího angioedému mimo centra (tedy v případě nedostupnosti výše uvedených léčiv) lze využít transfuze čerstvě zmrazené plazmy (FFP), která C1INH přirozeně obsahuje. V případě rozvoje otoku s rizikem sufokace přistupujeme k tracheální intubaci s umělou plicní ventilací (4, 5, 6).

Léčbu profylaktickou rozdělujeme na krátkodobou profylaxi ataky, tato je indikována u pacientů se známým deficitem, kteří podstupují plánovaný chirurgický výkon. Používají se nitrožilní C1 inhibitory derivované z plazmy, podání by mělo proběhnout ne více než 6 hodin před výkonem.

K dlouhodobé profylaktické léčbě (long-term prophylactic treatment) je v dispozici několik preparátů. Jedná se o koncentrát plazmatického humánního C1 inhibitoru Berinert. Alternativou jsou subkutánní injekce monoklonální protilátky proti kalikreinu (Lanadelumab, obchodní název Takhzyro). Poslední možností je podávání perorálního inhibitoru plazmatického kalikreinu (Berotralstat, preparát Orladeyo).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Kerrigan MJ, Naik P. C1 Esterase Inhibitor Deficiency. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538166/>.
- Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. McGraw-Hill Education 2022. ISBN 10 1264268505.
- Cicardi M, et al. Classification, diagnosis and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy 69:602, 2014.
- Saini SS: Urticaria and angioedema, Middleton's allergology: Principles and Practice, 8thed. NF Adkinson et al. Philadelphia, Saunders, 2014, ISBN 10 9780323324977.
- Krčmová I, Hereditární angioedém – trendy v léčbě. Int med. 2017;19(3):131-137.
- Hakl R. Současné možnosti léčby hereditárního angioedému. Vnitř lék. 2016;62(9):736-739.
- Krčmová I. Hereditární angioedém – charakteristika péče v ČR. Česká společnost alergologie a klinické imunologie. 2024. Available from <https://www.csaki.cz/soubory/Heredit%C3%A1rn%C3%AD%20angioed%C3%A9m%20csaki%202024.pdf>