

Izolowany obrzęk naczynioruchowy – patomechanizm, rozpoznanie i zasady leczenia

Isolated angioedema – pathogenesis, diagnosis and principles of treatment

BERNARD PANASZEK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Geriatrii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Obrzęk naczynioruchowy zwykle współwystępuje z pokrzywką, z którą łączy go wspólny patomechanizm, ale w 10% przypadków obrzękowi nie towarzyszą zmiany pokrzywkowe. Dotychczas nie wiadomo, dlaczego mediatory izolowanego obrzęku naczynioruchowego uwalniane są wyłącznie w głębszych warstwach skóry i błon śluzowych. Wydaje się jednak, że oprócz głównego mediatora, jakim jest histamina, w formowanie obrzęku włączają się inne przekaźniki, obficie występujące w komórkach efektorowych (mastocyty, eozynofile, płytki, komórki śródbłonna) i będące wynikiem aktywacji układu krzepnięcia (czynnik Hagemana), dopełniacza (anafilatoksyny), kininotwórczo (bradykinina) oraz fibrynolitycznego (plazmina). Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę – ACEi lub związany z wrodzoną, lub nabytą patologią inhibitora pierwszego składnika komplementu – C1-INH stanowi przykład obrzęku izolowanego. W odróżnieniu od pokrzywki, izolowany obrzęk naczynioruchowy jest zjawiskiem przemijającym i nigdy nie występuje w formie przewlekłej. Ciągłe niestety, przyczyna izolowanego obrzęku pozostaje nieznaną w większości przypadków, w których rozpoznaje się idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy. Leki przeciwhistaminowe wykazują największą skuteczność w alergicznym obrzęku naczynioruchowym, mniejszą rolę odgrywają w leczeniu obrzęków naczynioruchowych, związanych z niedoborem C1-INH oraz lekami blokującymi ACE.

Słowa kluczowe: obrzęk naczynioruchowy, C1- INH, ACEi, bradykinina, plazmina, czynniki kontaktu

Summary

Angioedema usually is accompanied urticaria, with which it shares the pathogenesis, but in 10% of cases the swelling is not accompanied by hives. It is not clear why, in isolated angioedema, mediators are released only in the deeper layers of the skin and mucous membranes. It seems, however, that in addition to the main mediator, i.e. histamine, also other mediators participate in the formation of an edema. Those mediators are found in abundance in effector cells (mast cells, eosinophils, platelets, endothelial cells), and generated as a result of activation of the coagulation (Hageman factor), the complement (anaphylatoxins), the kinin-forming (bradykinin), and the fibrinolysis (plasmin) systems. Angiotensin converting enzyme inhibitor - (ACEi) - induced angioedema, as well as that associated with the inherited or acquired pathology of the inhibitor of the first constituent of the complement - C1-INH, represent isolated swelling. In contrast to urticaria, isolated angioedema is a transient phenomenon and never occurs in the chronic form. However, until now, the cause of isolated angioedema remains unknown in most cases of diagnosed idiopathic angioedema. Antihistamines are most effective in the treatment of allergic angioedema, but play a lesser role in the treatment of angioedema associated with C1-INH deficiency and ACE-blocking drugs.

Keywords: angioedema, C-1 INH, ACEi, bradykinin, plasmin, contact factors

© *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (4): 213-220

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 23.12.2012

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. med. Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław

Tel. 71 784 25 21, fax. 71 784 29 29

e-mail: bernard.panaszek@am.wroc.pl

Generalnie przyjmuje się, że patomechanizm obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki charakteryzuje wiele wspólnych zjawisk, jednak w przypadku obrzęku zmiany występują w głębszych warstwach skóry i błon śluzowych, gdzie uwalniane są mediatory działające na postkapilarne naczynia żyłne i tętnicze. W większości przypadków zmianom obrzękowym towarzyszą bąble pokrzywkowe (50%), ale w dużej liczbie przypadków (40%) obserwuje się wyłącznie objawy pokrzywki, a 10% chorych demonstruje wyłącznie cechy obrzęku naczynioruchowego [1]. Przyczyna współwystępowania, bądź nie, obydwu odmian choroby nie jest znana, ale postać niepokrzywkowa obrzęku sugeruje, że w tym wspólnym patomechanizmie zdarzają się różne ścieżki patogenetyczne, uwarunkowane prawdopodobnie

czynnikami spustowym oraz warunkami mikrośrodowiska skóry oraz błon śluzowych (ryc. 1) [2]. Wydaje się również, że oprócz głównego mediatora, odpowiedzialnego za rozszerzenie i wzrost przepuszczalności postkapilarnych naczyń włosowatych, jakim jest histamina w proces obrzękowy włączają się inne przekaźniki, obficie występujące w komórkach efektorowych (mastocyty, eozynofile, płytki, komórki śródbłonna) i formujące się w następstwie pobudzenia układu krzepnięcia, dopełniacza, kininotwórczego oraz fibrynolitycznego. Brak odpowiedzi obrzękowej po podaniu histaminy do głębszych warstw skóry może potwierdzać złożoność patomechanizmu obrzęku, którego elementy wykraczają poza wiodącą rolę przekaźnikową histaminy [3].

Mediatory, powodujące obrzęk są uwalniane z komórek efektorowych, na skutek działania różnorodnych czynników na drodze immunologicznej w sposób zależny od IgE, kompleksów immunologicznych i układu dopełniacza oraz nieimmunologicznej w wyniku działania czynników fizycznych, hamowania wewnątrzkomórkowej mitochondrialnej cyklooksygenazy przez aspirynę, a także pobudzenia układu kininotwórczego, krzepnięcia i fibrynolitycznego. Część mediatorów, wśród których znajduje się również histamina, działając na wolne zakończenia bezmielinowych włókien C powoduje, w mechanizmie odruchowym uwalnianie naczynioaktywnych przekaźników - neuropeptydów – głównie substancji P [2]. Wśród dużej liczby potencjalnych czynników, które mogą wywołać obrzęk naczynioruchowy, można wyróżnić dwa, które udaje się z reguły zidentyfikować to jest aspiryna i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), hamujące cyklooksygenazę oraz inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę – ACEi (*angiotensin converting enzyme inhibitors*). Innym precyzyjnie określanym czynnikiem sprawczym obrzęku są zaburzenia funkcji i niedobór inhibitora pierwszego składnika dopełniacza – C1-esterazy (C1-INH). Obrzęk naczynioruchowy spowodowany ACEi oraz obniżeniem stężenia lub funkcji C1-INH prawie nigdy nie współwystępuje ze zmianami pokrzywkowymi, a innym elementem łączącym te dwie odmiany choroby jest zależność pomiędzy stosowaniem ACEi, a ujawnieniem niedoboru C-1 INH [4].

Niestety w większości przypadków izolowanego obrzęku naczynioruchowego nie udaje się wykryć przyczyny zmian obrzękowych, pomimo skrupulatnej i szerokiej diagnostyki laboratoryjnej i klinicznej [5]. W takich sytuacjach rozpoznaje się idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

Czynniki kontaktu

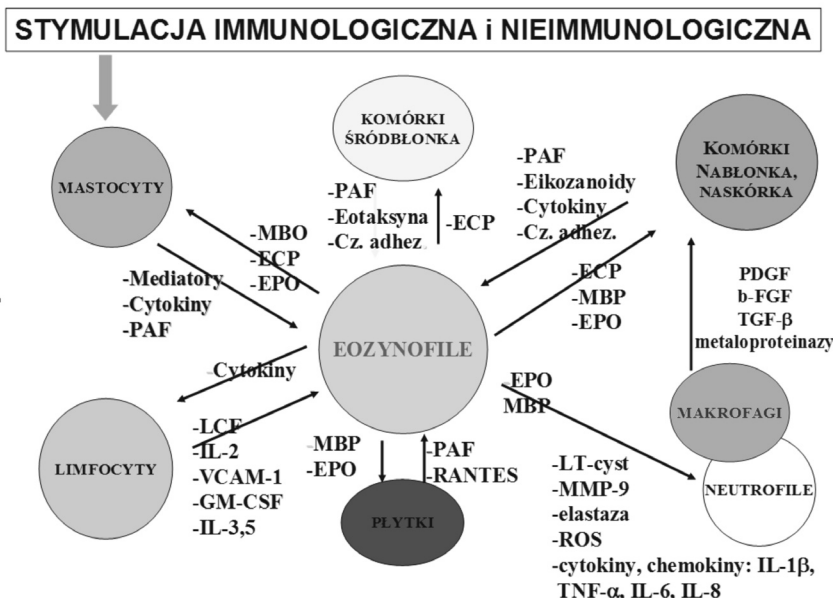
Osoczkowy czynnik XII (Hagemana) krzepnięcia krwi aktywuje się w kontakcie z czynnikami powierzchniowymi, do których należą: kolagen, kininogeny i kalikreiny.

Uszkodzenie śródbłonków naczyniowych, pojawienie się kompleksów mukopolisachrydowych i rozpuszczalnego kolagenu w obecności kinin skutkuje aktywacją szlaku wewnątrzpochoдного krzepnięcia, a aktywny czynnik XII powoduje przejście plazminogenu w plazminę (fibrynolizynę) oraz zwrotne przejście prekalikrein w kalikreiny. Jednocześnie dochodzi do bezpośredniego pobudzenia C1 dopełniacza przez czynnik XII oraz pośredniego – przez plazminę w skutek jego proteolitycznej degradacji, zamykając samopobudzający się system trzech układów to jest krzepnięcia, dopełniacza i kininotwórczego [2]. W efekcie pojawiają się wysoce naczynioaktywne anafilatksyny (C3a, C5a) oraz indukowane bradykininą leukotrieny, działając proobrzękowo (ryc. 2) [6].

Funkcję płytek krwi z jednej strony stymulują czynniki uszkodzonego śródbłonka w postaci kolagenu, błon podstawnych i mikrofiryli, a drugiej strony elementy wewnątrzpochoдного toru krzepnięcia takie jak rozpuszczalna forma fibryny [7]. Aktywne płytki krwi uwalniają ze swoich ziarnistości szereg białek i enzymów niezbędnych w utrzymaniu hemostazy oraz mediatory, wśród których PAF wyróżnia się działaniem wielokierunkowym, cechującym się zdolnością do aktywacji licznych komórek (mastocyty, bazofile, eozynofile, komórki śródbłonka) ważnych w patogenezie obrzęku naczynioruchowego (ryc. 1) [8]. PAF uwalniany jest nie tylko z płytek, ale również przez aktywne bazofile, mastocyty, eozynofile, komórki śródbłonka i neutrofile [9]. Jego działanie proobrzękowe wynika głównie z działania na naczynia, które pod wpływem PAFu stają się przepuszczalne dla składników osocza, co prowadzi do pojawienia się obrzęku w miejscu przesięku, w którym, zwykle obficie, występuje również tkanka łączna [10].

Patologia inhibitora C1-esterazy

C1-INH stanowi podstawowy enzym stabilizujący układ kininotwórczy, w istotny sposób wpływa również na funkcje układu krzepnięcia oraz fibrynolitycznego (plazmina) (ryc. 3)

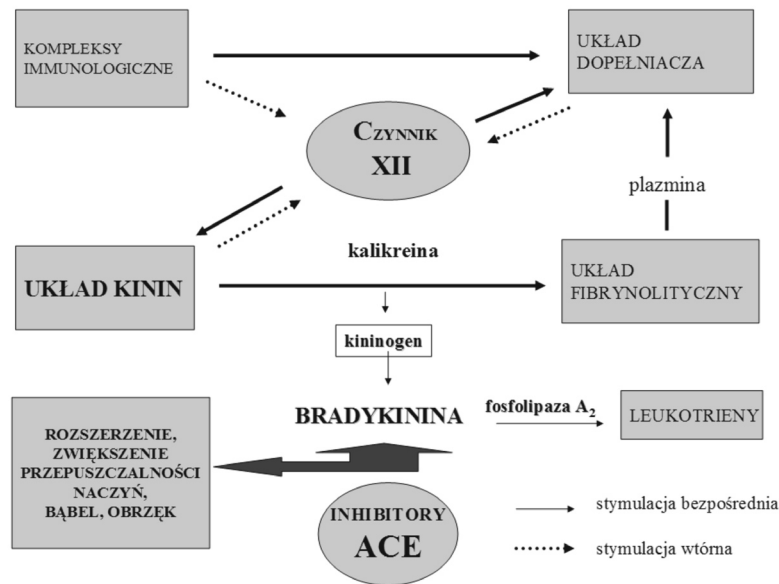


Ryc. 1. Znaczenie mikrośrodowiska komórkowo-cytokinowego skóry i błon śluzowych w patomechanizmie pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego

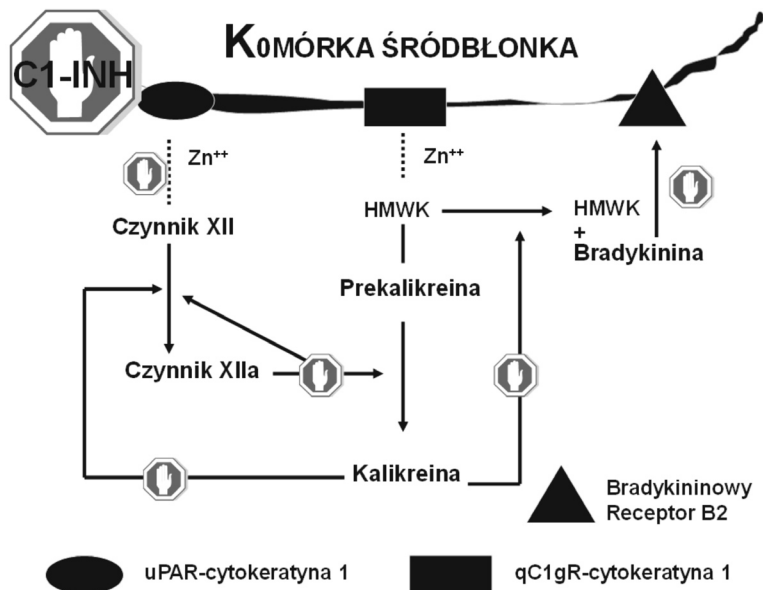
[2]. W razie niedoboru, lub dysfunkcji C1-INH zmiany obrzękowe obserwuje się najczęściej po urazie lub nacięciu tkanek w czasie zabiegu chirurgicznego, kiedy dochodzi do aktywacji układu krzepnięcia poprzez czynniki związane z tromboplastyną tkankową lub czynnikiem XII. Obrzęk może wystąpić również po ekstrakcji zęba, po porodzie lub samoistnie w zakresie krtani, tchawicy oraz dużych oskrzeli i ściany jelit, powodując dramatycznie przebiegające objawy niedrożności dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego [4].

Aktywowane na komórkach śródbłonna czynniki powierzchniowe, głównie czynnik Hagemana transformuje prekalikreinę do kalikreiny, która z kolei przekształca

kininogen w bradykininę, główny mediator tego typu obrzęku naczyńioruchowego [2]. W przypadku niedoboru lub dysfunkcji C1-INH i wzrostu stężenia bradykininy następuje niekontrolowane pobudzenie kaskady dopełniacza, którego efektem jest pojawienie się w krwiobiegu, między innymi, bardzo aktywnych anafilatoksyn (C3a, C5a), zwiększających przepuszczalność naczyń. Interesująca wydaje się także obserwacja, że C1-INH jest substratem do powstania enzymów w mechanizmie rozszczepienia, które ograniczają jego aktywność, tak więc niedobór inhibitora potęguje nieprawidłowości związane z aktywacją układu dopełniacza w sposób klasyczny, poprzez składnik C1 [11].



Ryc. 2. Miejsce układu kininotwórczego w mechanizmie błędnego koła patogenezy obrzęku naczyńioruchowego i wpływ inhibitorów ACE na wzmocnienie tego mechanizmu.



Ryc. 3. Znaczenie C1-INH w stabilizacji (⊖) mechanizmów pobudzenia kontaktowego, obejmujących elementy wspólne dla układu krzepnięcia, fibrynolitycznego, kininotwórczego i dopełniacza. Receptorem dla dopełniacza i HMWK (high molecular weight kininogen) – kininogenu o dużej masie cząsteczkowej na powierzchni śródbłonna jest qC1gR, związany z cytokeratyną 1. Czynnik XII łączy się z powierzchnią śródbłonna za pomocą receptora aktywującego urokinazę plazminogenową – u PAR. Zależne od cynku przyłączenie czynnika XII i kompleksu HMWK – prekalikreina do komórki śródbłonna rozpoczyna wytworzenie bradykininy na powierzchni śródbłonna [wg 2, 11].

Obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH, najczęściej występuje w postaci uwarunkowanej genetycznie, rodzinnej, pierwotnej patologii autosomalnie dominującej typu 1. (obniżenie stężenia inhibitora) lub typu 2., w którym obserwuje się dysfunkcję inhibitora, kiedy jego stężenie może być prawidłowe, a nawet podwyższone. Opisywane są również przypadki typu 3., w którym główna ścieżka patogenezyczna związana jest z mutacją genu dla czynnika XII (FXII), występującą głównie u kobiet przy prawidłowym stężeniu C1-INH [12]. Wszystkie 3 typy obrzęku uwarunkowanego genetycznie określa się nazwą wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (*hereditary angioedema*, HAE) [13]. Należy jednak zwrócić uwagę, że istnieje wiele przyczyn nabytego, nie uwarunkowanego genetycznie niedoboru C1-INH (tab. I) [3]. Ta forma patologii obejmuje również dwie, zróżnicowane pod względem patomechanizmu postaci. W pierwszej postaci obserwuje się zwiększoną degradację i konsumpcję C1-INH, co powoduje jego względny niedobór, skutkujący obrzękiem. W drugiej postaci obserwuje się zablokowanie C1-INH na drodze reakcji autoimmunologicznej za pomocą przeciwciał IgG skierowanych dokładnie przeciwko inhibitorowi, przy czym nie stwierdza się wrodzonego, rodzinnego występowania tej patologii.

Niedobór inhibitora, charakterystyczny dla pierwszej odmiany nabytego niedoboru C1-INH (Typ 1) stwierdza się w chorobach nowotworowych, głównie krwi, najczęściej w grupie nieziarniczych chłoniaków B-komórkowych (białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak plazmocytowy, chłoniak limfoplazmocytowy – makroglobulinemia Waldenstöma), rzadko w grupie nieziarniczych chłoniaków typu T – komórkowych. Nierzadko niedobór C1-INH towarzyszy innym gammopatiom, między innymi krioglobulinemii (monoklonalna, mieszana, poliklonalna), które często pojawiają się w chorobach autoimmunologicznych i układowych chorobach tkanki łącznej (reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, toczeń

rumieniowaty trzewny, twardzina układowa, zapalenie skórno-mięśniowe), guzkowym zapaleniu tętnic i wirusowym zapaleniu wątroby. Wtórny niedobór C1-INH może wystąpić również w innych nowotworach litych takich jak rak prostaty, odbytu i guz piersi [14].

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (chilapryl, enalapryl, kaptopryl, peryndopryl, ramipryl, trandolapryl) są powszechnie stosowane szczególnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności krążenia, gdzie należą do grupy leków najbardziej skutecznych i stosunkowo bezpiecznych. Istotnie, wśród 30-40 milionów ludzi na Świecie, przyjmujących inhibitory ACE, częstość występowania takiego objawu niepożądanego, jak obrzęk naczynioruchowy może wydawać się niewielka, a nawet nieistotna [15]. Mianowicie, w jednej z retrospektywnych analiz wszystkich przypadków leczonych w oddziale intensywnej terapii w ciągu 4 lat wykazano, że powikłania po inhibitorach ACE były przyczyną zaledwie 0,14% hospitalizacji [16]. Tym niemniej obrzęk naczynioruchowy, obserwowany jako powikłanie, towarzyszące terapii inhibitorami ACE wymaga podkreślenia, ponieważ sporadycznie powoduje bezpośrednie zagrożenie życia. Z takiej perspektywy zagadnienie wydaje się ważne i godne uwagi nie tylko ze względu na zagrożenie ostrą niewydolnością oddechową spowodowaną obrzękiem błony śluzowej jamy ustnej i górnych dróg oddechowych po podaniu perindoprylu opisanym w piśmiennictwie [17]. Dużej ostrości nabiera również coraz częstsze pojawianie się obrzęku naczyniowego po ACEi, co potwierdza praca Agostini i wsp. [15], którzy w ciągu pięcioletniej obserwacji diagnozowali 231 przypadków obrzęku naczynioruchowego, wśród których 39 (17%) spowodowanych było tą grupą leków. Inne opracowania podają częstość występowania tego typu przypadków na 38% wszystkich hospitalizowanych z powodu obrzęku na-

Tabela I. Diagnostyka różnicowa obrzęku naczynioruchowego związanego z patologią C1-INH [wg 3]

Cechy	Uwarunkowany genetycznie	Nabyty
Patogeneza	wrodzony niedobór C1-INH wrodzona dysfunkcja C1-INH	związany najczęściej z chorobami limfoproliferacyjnymi, gammopatiami, chorobami tkanki łącznej, autoimmunologicznymi dysfunkcja C1-INH, autoprzeciwciała przeciw C1-INH
Początek	wczesny, w czasie pierwszych 20 lat życia	późny, zwykle po 40 roku życia
Zmiany układu dopełniacza	Obecne:	Obecne:
składnik C1q	stężenie prawidłowe	stężenie obniżone
składnik C4	stężenie obniżone	stężenie obniżone
C1-INH	stężenie prawidłowe lub obniżone	stężenie obniżone
C1-INH	dysfunkcja	dysfunkcja
Odpowiedź na leczenie	dobra	zróżnicowana

czynioruchowego pacjentów [18], przy czym interesujące, z punktu widzenia klinicznego są informacje o częstszym występowaniu obrzęku naczynioruchowego po inhibitorach ACE u rasy czarnej [19].

Proobrzękowe działanie ACEi wynika z tego, że enzym konwertujący przejście angiotensyny I w angiotensynę II (ACE) komplementarnie pełni również rolę kinazy II, która inaktywuje bradykininę na drodze proteolitycznej do nieczynnego kompleksu peptydowego [20]. ACE neutralizuje ponadto szereg neurokinin m.in. substancję P oraz neurokininę A, które mają istotne znaczenie w patogenezie obrzęku naczynioruchowego [21]. Tło genetyczne w patomechanizmie zmian skórnych, w tej odmianie obrzęku naczynioruchowego wydaje się potwierdzać polimorfizm genu dla enzymu konwertującego angiotensynę I [22]. Leki hamujące ACE zapobiegają proteolitycznej konwersji angiotensyny I do II, skurczowi naczyń i stymulacji wydzielania aldosteronu, ponadto wstrzymują inaktywację bradykininy w osoczu i tkankach przez co obniżają ciśnienie krwi i zmniejszają opór obwodowy, który odgrywa negatywną rolę w patogenezie niewydolności serca [23]. Uzyskany w ten sposób wzrost stężenia bradykininy działa korzystnie i przywraca równowagę w układzie krążenia. Z drugiej jednak strony bradykinina działa proobrzękowo nie tylko poprzez rozszerzenie i zwiększenie przepuszczalności naczyń, ale także jako aktywator fosfolipazy A2 – enzymu niezbędnego do odszczepienia fosfolipidów z błony komórkowej i zapoczątkowującego syntezę leukotrienów [21].

Przebieg kliniczny obrzęku naczynioruchowego jest zróżnicowany i zależy, w pewnym stopniu, od leku hamującego enzym konwertujący, na co wskazują dane z piśmiennictwa. Wynika z nich mianowicie, że łagodniejszy przebieg obrzęku obserwuje się po leku krótkodziałającym takim jak kaptopryl, natomiast długo działające preparaty tj. enalapryl i lizynopryl mogą wywołać obrzęk zagrażający życiu, wymagający zabiegu intubacji lub tracheostomii [24]. Istotne z klinicznego punktu widzenia wydają się informacje, że nie stwierdzono również nietolerancji krzyżowych w tej grupie preparatów, ani szczególnej predyspozycji jakiegoś leku z tej grupy do wywoływania reakcji obrzękowych [25]. Na podkreślenie zasługuje również fakt, iż czas wystąpienia objawów ubocznych po podaniu inhibitora ACE prognozuje ciężkość przebiegu klinicznego i zagrożenie życia. Wystąpienie obrzęku w ciągu 24 godzin po zaaplikowaniu leku wiąże się zwykle z bardziej gwałtownym i groźnym przebiegiem klinicznym tego powikłania [16].

Odmiana alergiczna

Izolowany obrzęk naczynioruchowy zależny od IgE występuje niezwykle rzadko, wyłącznie u osób ze skazą atopową w przypadkach nadwrażliwości alergicznej na pokarmy, leki oraz alergeny lateksu [26]. Dużą rolę w takich przypadkach wydają się odgrywać alergiczne reakcje krzyżowe pomiędzy alergenami pyłków roślin, a owocami i warzywami oraz alergenami roztocza i skorupiakami [27]. Typowym przykładem tej postaci obrzęku mogą być zmiany charakterystyczne dla zespołu alergii jamy ustnej, w którym obrzęk śluzówki jamy ustnej i gardła występuje u chorych uczulonych na pyłki brzozy po spożyciu jabłka, albo obrzęk

warg, języka i powiek u pacjentów uczulonych na alergeny roztocza po konsumpcji mały lub krewetek [28].

Odmiana związana z nadwrażliwością na aspirynę i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Obrzęk naczynioruchowy po aspirynie i NLPZ częściej pojawia się u osób ze skazą atopową, szczególnie wśród pacjentów uczulonych na alergeny roztocza domowego [29]. Ta odmiana obrzęku rzadko współistnieje z pokrzywką, a objawy zwykle występują po 1. godzinie od podania leków, czy rozpoczęcia próby prowokacyjnej, nierzadko później – po kilku, 4-6 godzinach [30].

Odmiana wywołana czynnikami fizycznymi

Działanie ucisku, wibracji, promieni słonecznych, ciepła i zimna może wywołać izolowany obrzęk naczynioruchowy z reguły ograniczony do miejsca kontakty z czynnikiem fizycznym [31]. Zwykle zmianom obrzękowym towarzyszą wysiewy bąbli pokrzywkowych. Obrzęk naczynioruchowy wywołany zimnem może wystąpić u chorych z krioglobulinemią, chorobą zimnych aglutynin, krio-fibrynogenemią oraz nocną napadową hemoglobinurią [32]. W przypadkach tej odmiany obrzęku naczynioruchowego należy liczyć się z objawami systemowymi w razie zadziałania czynnika fizycznego, zwłaszcza zimna na dużą powierzchnię ciała [33].

Rozpoznanie

Wszystkie typy i postaci obrzęku z niedoboru C1-INH charakteryzuje obniżenie funkcji inhibitora oraz spadek stężenia czwartego składnika komplementu – C4. Występowanie rodzinne obrzęku naczynioruchowego, przemawiające za schorzeniem wrodzonym wymaga laboratoryjnego różnicowania obrzęku wrodzonego typu I z typem II. W typie I HAE stwierdza się wyraźnie obniżenie stężenia C1-INH równoległe z defektem funkcji tego enzymu, natomiast w typie II – stężenie inhibitora może być prawidłowe, albo nawet podwyższone, ale jest to enzym niepełnowartościowy ze znacznie upośledzoną funkcją. Laboratoryjnie można wykazać obniżenie stężenia składnika C1q, efektu pobudzenia dopełniacza w sposób klasyczny (działanie na C1) w obydwu postaciach nabytego obrzęku, czego nie obserwuje się w HAE. Z kolei produkt proteolitycznego rozszczepienia C1-INH to jest enzym o masie 95 kD wykrywa się tylko w postaci drugiej nabytego obrzęku naczynioruchowego [34].

Najlepszym laboratoryjnym sposobem potwierdzenia rozpoznania drugiej postaci nabytego obrzęku naczynioruchowego jest wykazanie obecności typowego dla tej postaci obrzęku autoprzeciwi ciała przeciwko C1-INH metodą immunoblottingu [35].

O rozpoznaniu obrzęku wywołanego ACEi decyduje właściwie zebrany wywiad, w czasie którego można wykazać związek między zmianami skórnymi, a stosowaniem przez pacjenta leków z tej grupy. Związek czasowy pomiędzy przyjęciem leku, a pojawieniem się objawów charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem, ponieważ zmiany obrzękowe mogą wystąpić po kilku dniach, tygodniach, a nawet miesiącach lub latach systematycznego przyjmowania

inhibitora ACE [5]. Schuster i wsp. [36] w swoich badaniach wykazali wystąpienie obrzęku naczynioruchowego w pierwszym tygodniu terapii u 35%, w pierwszym roku u 64% pacjentów, a w jednym przypadku zmiany pojawiły się po 8 latach stosowania inhibitorów ACE. Ustąpienie obrzęku po odstawieniu inhibitora konwertazy ma również decydującą wartość diagnostyczną. Można wykonać próbę prowokacyjną doustną z lekiem, która jednak obciążona jest dużym ryzykiem, ponieważ zmiany obrzękowe utrzymują się długo i słabo reagują na leczenie środkami przeciwhistaminowymi oraz kortykosteroidami.

W niektórych przypadkach użyteczne mogą być płatkowe testy skórne, które mogą sugerować alergiczne tło zmian obrzękowych. Na podstawie opublikowanych badań nad wywoływaniem alergicznych reakcji kontaktowych z kaptoprylem, enalaprylem oraz lizynoprylem, w których uzyskano dodatni wynik testu z kaptoprylem, sugeruje się alergiczne podłoże nietolerancji tego leku [37]. Kaptopryl, jako jedyny przedstawiciel inhibitorów ACE posiada grupę sulfhydrylową, dlatego ma zdolność do wywoływania wielu reakcji immunologicznych i alergicznych. Opisano również przypadek pacjenta, u którego stwierdzono dodatni test płatkowy z kaptoprylem, który powodował zmiany skórne po podaniu doustnym [25]. Z kolei ujemne testy płatkowe z enalaprylem, ramiprylem i lizynoprylem korespondowały z brakiem objawów ubocznych po ich zażyciu. Mimo tego, ujemny test płatkowy nie daje ostatecznej informacji o tolerancji inhibitora ACE i nie zwalnia od doustnej próby prowokacyjnej.

Rozpoznanie izolowanego alergicznego obrzęku naczynioruchowego opiera się na standardowych badaniach, wykazujących reakcje IgE zależne to jest: skórny test punktowy, test śródskórny (leki) i oznaczenie swoistych IgE metodą RAST [3]. W razie podejrzenia alergicznych reakcji krzyżowych warto rozszerzyć diagnostykę o testy *prick by prick* z pokarmowymi alergenami natywnymi, atopowe naskórkowe testy płatkowe (*atopy patch test*) oznaczenie izoform alergenowych za pomocą immunoelektroforezy krzyżowej i immunoblotingu [26]. Nadwrażliwość na aspirynę i NLPZ, w przypadkach nie w pełni wiarygodnych danych anamnestycznych, wykazujących pewny związek objawów z tymi substancjami, potwierdza próba prowokacyjna z aspiryną [30]. Diagnozę wywołanego obrzęku naczynioruchowego ustala się na podstawie testów ekspozycyjnych korespondujących z czynnikami fizykalnymi, odpowiedzialnymi za zmiany obrzękowe takimi jak światło słoneczne, ciepło, zimno, ucisk oraz wibracja [38].

Profilaktyka i leczenie

Wykrycie czynnika wywołującego obrzęk naczynioruchowy umożliwia postępowanie profilaktyczne, polegające na eliminacji alergenu (lek, pokarm), inhibitora cyklooksygenazy (aspiryna, NLPZ), inhibitora ACE lub czynnika fizycznego (temperatura, ucisk, wibracja). Nie należy podawać leków hamujących aktywność enzymu konwertującego u osób z chorobami alergicznymi, u których w wywiadzie występowały gwałtowne reakcje w postaci wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku krtani albo stanu astmatycznego. W takiej sytuacji, lepiej zastosować blokery receptora angiotensyny II

(sartany), które można również wprowadzić do terapii. Z wymienionych powyżej powodów (obciążenie anafilaksją) nie należy stosować immunoterapii swoistej u chorych na łagodną postać alergii np. pyłkowicę, którzy powinni przyjmować inhibitory ACE ze względów kardiologicznych [39].

Interwencja terapeutyczna w obrzęku naczynioruchowym z niedoboru C1-INH obejmuje dwa zakresy działania to jest stymulację produkcji C1-INH przez atenuowane androgeny oraz modyfikację terapii poprzez suplementację inhibitora, hamowanie produkcji bradykininy i blokowanie receptorów dla bradykininy [11].

Atenuowane androgeny (danazol, stanozolol, oksymetolol) podawane przewlekle, znoszą defekt genetyczny i biochemiczny, skutkujący obniżeniem produkcji C1-INH oraz dysfunkcją inhibitora.

Suplementację inhibitora zapewnia preparat, zawierający koncentrat C1-INH (Berinert P®), którego podaje się dożylnie. Z pewnością wprowadzenie do terapii rekombinowanego C1-INH (Ruconest®) stanowić będzie znaczny postęp w zapewnieniu bezpieczeństwa chorym na wrodzony lub nabyty obrzęk naczynioruchowy [40]. Inną formą suplementacji C1-INH jest podawanie świeżo mrożonego osocza. Należy również odnotować interesujące badania, które wykazały, że suplementacja koncentratu inhibitora u chorych z wtórnym niedoborem C1-INH może być mniej skuteczna w porównaniu z chorymi z pierwotnym niedoborem C1-INH [14]. Duże nadzieje wiąże się również z możliwością hamowania produkcji bradykininy za pomocą inhibitora kalikreiny (ecallantide) [41] oraz zablokowania działania bradykininy poprzez antagonistę jej receptora (icatibant) [42].

Z klinicznego punktu widzenia, w terapii obrzęku z niedoboru C1-INH ważne są trzy elementy działania: opanowanie ostrego napadu, utrzymanie remisji oraz profilaktyka zaostrzenia [43].

W napadzie obrzęku, bez względu na patomechanizm leczeniem z wyboru jest suplementacja inhibitora za pomocą iniekcji koncentratu enzymu lub podawania świeżo mrożonego osocza. Empirycznie i tradycyjnie dodaje się podskórnie adrenalinę, ponadto dożylnie deksametazon, wykorzystując uniwersalne przeciwobrzękowe działanie tych leków [44]. Atenuowane androgeny można także wykorzystywać w ostrym napadzie obrzęku. Alternatywnie skuteczne, jako leki drugiego rzutu są środki antyfibrynolityczne (EACA, kwas treneksamowy). Publikowane ostatnio prace kliniczne wskazują na dużą skuteczność inhibitora kalikreiny (ecallantide) oraz antagonisty receptora B2 dla bradykininy (icatibant) w przerywaniu napadu obrzęku [20].

Niektóre konsensusy zakładają regularne stosowanie inhibitora C1 esterazy dwa razy w tygodniu w celu utrzymania remisji [12]. Atenuowane androgeny oraz leki antyfibrynolityczne mogą być również stosowane przewlekle celem utrzymania remisji choroby i zapobiegania zaostrzeniom. W przypadkach nabytego niedoboru C1-INH obserwowano większą skuteczność leków antyfibrynolitycznych, niż preparatów androgenowych [14]. W niektórych przypadkach wykazano skuteczność cinnaryzyny, która blokuje wolne kanały wapniowe i zapobiega aktywacji C4 [45].

Działania zapobiegawcze należy podjąć, kiedy u pacjenta z niedoborem C1-INH planowana jest ekstrakcja zęba, inny zabieg operacyjny lub przewidywany poród. W takiej sytuacji zwykle wystarczy zwiększenie dawki atenuowanego androgeny do wysokości przerywającej napad, ale należy się również liczyć z koniecznością podania koncentratu inhibitora w okresie okołoperacyjnym i okołoporodowym [43].

W terapii nabytych, objawowych, postaci niedoboru inhibitora należy zwrócić uwagę przede wszystkim na leczenie choroby podstawowej, ponadto empirycznie stosuje się również, wspomniane wyżej preparaty skuteczne w HAE. W drugiej postaci nabytego niedoboru inhibitora wykazano skuteczność kortykosteroidów systemowych i plazmaferezy, za pomocą której eliminuje się autoprzeciwciała przeciwko C1-INH [46].

W odniesieniu do obrzęku wywołanego przez ACEi w praktyce klinicznej najczęściej uzyskuje się remisję zmian przez odstawienie leku [19]. Przypadki tej odmiany schorzenia słabo reagują na leki przeciwhistaminowe, ponieważ głównym mediatorem reakcji obrzękowej jest bradykinina [4]. Działanie przeciwobrzękowe wykazują kortykosteroidy poprzez skurcz naczyń i zmniejszenie ich przepuszczalności, ponadto charakteryzują się one największą aktywnością przeciw-eozynofilową, a bradykinina intensywnie pobudza krwinki kwasochłonne poprzez eotaksynę uwalnianą z fibroblastów [39]. W przypadkach wywołanych reakcją alergiczną na kaptopryl obserwuje się dobrą odpowiedź po antyhistaminikach podanych łącznie z kortykosteroidami [1]. W stanach zagrażających życiu, w obrzęku krtani, tchawicy lub jelit, skuteczne może być podanie świeżo mrożonego osocza [12]. Świeżo mrożone osocze wraz z atenuowanymi androgenami (danazol, stanazol, oksymetolon) i lekami antyfibrynolitycznymi (EACA) należy podać w razie podejrzenia, że inhibitory ACE ujawniły wrodzony lub nabyty obrzęk naczynioruchowy z niedoboru inhibitora C-1 [2].

W obrzęku górnych dróg oddechowych, połączonych z ostrą niewydolnością oddechową może okazać się konieczna intubacja, tracheostomia oraz wentylacja mechaniczna za pomocą respiratora [4].

Leki przeciwhistaminowe wykazują największą skuteczność w alergicznym obrzęku naczynioruchowym, mniejsze role odgrywają w leczeniu obrzęków naczynioruchowych, związanych z niedoborem C1-INH oraz lekami blokującymi ACE. Wprowadzony ostatnio do terapii lek hybrydowy – rupatadyna – może poprawić skuteczność przeciwobrzękową ze względu na podwójne hamowanie receptorów: histaminowych i PAF [50]. W zakres pleiotropowego działania rupatadyny wchodzi również właściwość przeciwzapalne leku, związane z możliwością hamowania sekrecji histaminy oraz szeregu prozapalnych cytokin (IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α) przez mastocyty stymulowane alergenami, czynnikami immunologicznymi oraz neuropeptydami [48,51]. Duże znaczenie terapeutyczne może wynikać z hamującego działania rupatadyny na chemotaksję eozynofilów *in vivo* oraz *in vitro* i hamowania produkcji prozapalnych cytokin przez aktywne limfocyty T *in vitro* [47]. W pracy kazuistycznej Panaszek B i wsp. [39] opisali znacznego stopnia eozynofilię obwodową i tkankową u chorego, u którego wystąpiły objawy rozległego obrzęku naczynioruchowego po wielu latach stosowania enalaprilu. Ponadto, w badaniach eksperymentalnych autorzy wykazali, że najsilniejszy czynnik chemotaktyczny dla eozynofilów – eotaksyna i ECP (*eosinophil cationic protein*) odgrywają ważną rolę w patogenezie obrzęku naczynioruchowego wywołanego przez ACEi, a oznaczenie eotaksyny oraz ECP może być badaniem prognozującym podatność na wystąpienie zmian obrzękowych u chorych przyjmujących ACEi [52]

Piśmiennictwo

1. Panaszek B, Pawłowicz R. Patogeneza i klinika pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego. (w) Podstawy alergologii. Mędrala W (red.). Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006; 221-32.
2. Panaszek B, Basińska M. The role of complement system, kinin system, coagulation system and fibrinolysis system in the pathogenesis of urticaria and angioedema. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15: 107-12.
3. Beltrani VS. Angioedema: some "new" thoughts regarding idiopathic angioedema. (w) *Urticaria and angioedema*. Greaves MW, Kaplan AP (red.). Marcel Dekker Inc., New York-Basel, 2004; 421-39.
4. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R i wsp. 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: 333-47.
5. Alcoceba E, Gonzalez M, Gaig P i wsp. Edema of the uvula: etiology, risk factors, diagnosis, and treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 80-3.
6. Crimi N, Mastruzzo C, Vancheri C. Bradykinin and tachykinin-induced leukotriene release in airway virus infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 511-15.
7. Tucker KL, Sage T, Gibbins JM. Clot retraction. *Methods Mol Biol* 2012; 788: 101-7.
8. Balestrieri ML, Giovane A, Milone L i wsp. Endothelial progenitor cells express PAF receptor and respond to PAF via Ca(2+)-dependent signaling. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 1123-32.
9. Baker PR, Owen JS, Nixon AB i wsp. Regulation of platelet-activating factor synthesis in human neutrophils by MAP kinases. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1592: 175-84.
10. Brkovic A, Sirois MG. Vascular permeability induced by VEGF family members in vivo: role of endogenous PAF and NO synthesis. *J Cell Biochem* 2007; 100: 727-37.
11. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *NEJM* 2008; 359: 1027-36.
12. Bowen T, Cicardi M, Farkas H i wsp. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 24.
13. Kaplan AP. C1 inhibitor deficiency. (w) *Urticaria and angioedema*. Greaves MW, Kaplan AP (red.). Marcel Dekker Inc., New York-Basel, 2004; 303-20.
14. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E i wsp. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 274-81.

15. Agostini A, Cicardi M, Cugno M i wsp. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology* 1999; 44: 21-5.
16. Agah R, Bandi V, Guntupalli KK. Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med* 1997; 23: 793-6.
17. Lapostolle F, Borron SW, Bekka R, Baud FJ. Lingual anioedema after perindopril use. *Am J Cardiol* 1998; 15: 523.
18. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 14.
19. Gibbs CR, Lip GY, Beevers DG. Angioedema due to ACE-inhibitors: increased risk in patients of African origin. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 861-5.
20. Adam A, Cugno M, Molinaro G i wsp. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002; 359: 2088-9.
21. Emanuelli C, Grady EF, Madeddu P i wsp. Acute ACE inhibition causes plasma extravasation in mice that is mediated by bradykinin and substance P. *Hypertension*. 1998; 31: 1299-304.
22. Holla L, Vasku A, Znojil V i wsp. Association of 3 gene polymorphisms with atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 702-8.
23. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego „Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym”. *Nadciśnienie tętnicze* 2000; 4: B1-B34.
24. Miller DG, Sweis RT, Toerne TS. Penile angioedema developing after 3 years of ACEI therapy. *J Emerg Med* 2012; 43: 273-5.
25. Martinez JC, Fuentes M J, Vega JM i wsp. Dermatitis to captopril. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29: 279-80.
26. Bartuzi Z. Nowe spojrzenie na alergeny pokarmowe. *Alergia* 2011; 2: 31-7.
27. Bessot JC, Metz-Favre C, Rame JM i wsp. Tropomyosin or not tropomyosin, what is the relevant allergen in house dust mite and snail cross allergies? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 42: 3-10.
28. Bonini M, Marcomini L, Gramiccioni C i wsp. Microarray evaluation of specific IgE to allergen components in elite athletes. *Allergy* 2012; 67: 1557-64.
29. Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E, Capriles-Hulett A i wsp. Mite-induced inflammation: More than allergy. *Allergy Rhinol (Providence)* 2012; 3: e25-9.
30. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L i wsp. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-8.
31. Abajian M, Młynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 281-7.
32. Morais-Almeida M, Marinho S, Gaspar A i wsp. Cold urticaria and infectious mononucleosis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32: 368-71.
33. Kurian A, Lee JK, Vadas P. Schnitzler syndrome with cold-induced urticaria. *J Dermatol Case Rep* 2010; 4: 50-3.
34. Frémeaux-Bacchi V, Guinépain MT, Cacoub P i wsp. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med* 2002; 113: 194-9.
35. Breitbart SI, Bielory L. Acquired angioedema: Autoantibody associations and C1q utility as a diagnostic tool. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 428-34.
36. Schuster C, Reinhart WH, Hartman K, Kuhn M. Angioedema induced by ACE inhibitors and angiotensin II-receptor antagonists: analysis of 98 cases. *Schweiz Med -Wochenschr* 1999; 129: 362-9.
37. Gaig P, Miguel-Moncin MMS, Bartra J i wsp. Usefulness of patch tests for diagnosing selective allergy to captopril. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 204-6.
38. Panaszek B, Pawłowicz R. Testy ekspozycyjne w diagnostyce pokrzywki przewlekłej i obrzęku naczynioruchowego. (w) *Podstawy alergologii*. Mędrała W (red.). Górnicki Wydawnictwo Medyczne Wrocław, 2006; 173-82.
39. Panaszek B, Barg W, Małolepszy J i wsp. Eozynofilia obwodowa i tkankowa u pacjenta z obrzękiem naczynioruchowym wywołanym inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 110: 1339-43.
40. Relan A, Bakhtiari K, van Amersfoort ES i wsp. Recombinant C1-inhibitor: effects on coagulation and fibrinolysis in patients with hereditary angioedema. *BioDrugs* 2012; 26: 43-52.
41. Riedl M, Campion M, Horn PT i wsp. Response time for ecalantide treatment of acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 430-6.
42. Longhurst HJ. Management of acute attacks of hereditary angioedema: potential role of icatibant. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 795-802.
43. Panaszek B, Machaj Z. Pokrzywka i wstrząs anafilaktyczny. PZWL, Warszawa, 2007; 131-2.
44. Obtulowicz K, Obtulowicz P, Kapusta M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u osób z niedoborem C1 inhibitora – rejestr krakowski. *PDiA* 2005; 22: 23-8.
45. Marinello H, Braz S, Arranhado E. Angioedema in a patient with C1 esterase inhibitor deficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2005; 4: 145-8.
46. Furlanetto V Jr, Giassi Kde S, Neves Fde S i wsp. Intractable acquired autoimmune angioedema in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50: 102-6.
47. Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 1989-2001.
48. Vasiadi M, Kalogeromitros D, Kempuraj D i wsp. Rupatadine inhibits proinflammatory mediator secretion from human mast cells triggered by different stimuli. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 38-45.
49. Karim MY, Masood A. Fresh-frozen plasma as a treatment for life-threatening ACE-inhibitor angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 370-1.
50. Metz M, Maurer M. Rupatadine for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 15-20.
51. Church MK. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1330-2.
52. Basińska M, Basiński T, Pawłowicz R, Panaszek B. Potential role of eotaxin and ECP in angioedema caused by inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Allergy* 2007; 62(Suppl):164.