

Obrzęk naczynioruchowy spowodowany niedoborem inhibitora dla składnika C1 dopełniacza

ANNA CIEBIADA ^{1/}, MAREK L. KOWALSKI ^{2/}

^{1/} Koło Naukowe Immunologii i Alergologii przy Katedrze Immunologii Akademii Medycznej w Łodzi

^{2/} Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej, ul. Pomorska 251 budynek C5, 92-215 Łódź

Obrzęk naczynioruchowy, wraz z pokrzywką występują u około 15-20% populacji. Wśród wielu przyczyn powodujących powstawanie choroby należy zwrócić uwagę na niedobory inhibitora dla składnika C1 dopełniacza. Inhibitor dla składnika C1 dopełniacza, oprócz hamowania klasycznej drogi aktywacji dopełniacza, ma również zdolność do hamowania elementów układu fibrynolizy i kininogenezy. Zaburzenia w czynności inhibitora prowadzą do niefizjologicznej aktywacji tych układów i występowania objawów chorobowych.

Wyodrębniono postaci wrodzone i nabyte niedoboru C1 inhibitora. Wśród postaci wrodzonych wyróżniono dwa typy: I przebiegający z obniżeniem poziomu C1 inhibitora, oraz II – przebiegający z upośledzeniem jego funkcji. Podobnie wśród postaci nabytych są dwa typy: pierwszy, towarzyszący chorobom nowotworowym oraz drugi bez chorób współtowarzyszących. W postaciach wrodzonych opisano liczne, najczęściej punktowe, mutacje w obrębie genu dla C1 inhibitora. W przypadku postaci nabytych wykryto istnienie przeciwciał wiążących, inne dla każdego z typów miejsca cząsteczki C1 inhibitora. Umieszczenie obrzęków w obrębie błon śluzowych przewodu pokarmowego, a zwłaszcza układu oddechowego, jest przyczyną powikłań, które mogą stanowić zagrożenie życia. Chorzy z tego typu obrzękami wymagają szczególnego postępowania, jakie jest konieczne dla przerwania napadu, a nawet dla ratowania życia.

W pracy przedstawiono patomechanizmy obecne we wrodzonym i nabytym obrzęku naczynioruchowym spowodowanym zaburzeniami funkcji inhibitora C1 dopełniacza oraz genetyczne podłoże zaburzeń w postaciach wrodzonych choroby. Omówiono również zasady postępowania we wrodzonych i nabytych formach choroby.

Słowa kluczowe: obrzęk naczynioruchowy, niedobór C1 inhibitora, dopełniacz, danazol

Obrzęk naczynioruchowy stanowi jedną z częściej występujących chorób skóry i błon śluzowych. Charakterystycznym objawem choroby jest napadowo występujące, ostro odgraniczone obrzmienie błon śluzowych i/lub skóry. Obrzęki są niebolesne, niezapalne i zajmują najczęściej twarz, stawy i kończyny. Reakcja obrzękowa (będąca wynikiem wzrostu przepuszczalności naczyniowej) występuje również w obrębie błon śluzowych górnych dróg oddechowych i/lub przewodu pokarmowego. Takie jej umiejscowienie jest przyczyną wystąpienia obturacji dróg oddechowych z dusznością, bólów brzucha, napadów kolki, biegunek, a nawet może prowadzić do śmierci [1-5].

Wśród wielu przyczyn powodujących powstawanie choroby (tab. I) należy zwrócić uwagę na niedobory inhibitora dla składnika C1 dopełniacza.

Patofizjologia niedoborów C1 inhibitora

Układ dopełniacza zaliczany do mechanizmów odporności nieswoistej, składa się z ponad 30 białek. Poszczególne fragmenty aktywowane są na zasadzie reakcji łańcuchowej na drodze klasycznej lub alternatywnej. W patomechanizmie obrzęku naczyniorucho-

wego wywołanego niedoborem inhibitora dla składnika C1 dopełniacza zaburzenia dotyczą drogi klasycznej. Aktywację drogi klasycznej przedstawia rycina 1 [6].

Złożona z sześciu podjednostek cząsteczka C1q po związaniu przeciwciał zmienia konformację, co powoduje aktywację proteazy serynowej C1r. W ten sposób rozpoczyna się klasyczna kaskada aktywacji dopełniacza. Prowadzi ona do powstania kompleksu C56789, który nazywany jest "kompleksem atakującym błonę", gdyż ma zdolność uszkodzenia błony komórkowej [7]. Powstające w wyniku procesu aktywacji podjednostki C2b, C3a, C4a, C5a są uwalniane do otoczenia.

Składnik 2b, o właściwościach podobnych do właściwości bradykininy, uważany jest za jeden z głównych mediatorów obrzęku naczynioruchowego. Również składniki C3a, C4a i C5a (anafilatoksyny) biorą udział w patogenezie objawów obrzęku. Powodują one uwalnianie mediatorów z komórek tucznych, indukują przemianę kwasu arachidonowego, powodują skurcz mięśni gładkich oraz zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych [8].

Tabela I. Przyczyny obrzęku naczynioruchowego

Podłoże zmian	Czynniki wywołujące
Alergiczne (IgE-zależne)	Pokarmy, leki, jady owadów itp.
Nadwrażliwość niealergiczna	Uwalniacze histaminy, inhibitory angiotensyny, poaspirynowe
Uwarunkowania genetyczne	Zaburzenia czynności C1 inhibitora dopełniacza
Nabyte – nieznanne	Zaburzenia czynności C1 inhibitora dopełniacza
Krążące kompleksy immunologiczne	SLE
Inne, rzadkie choroby idiopatyczne	Niedobór inaktywatora skł. C3, obrzęk naczynioruchowy twarzy i eozynofilia, mastocytoza układowa/skórna

W warunkach prawidłowych istnieje niewielka spontaniczna aktywacja drogi klasycznej, która jest jednak kontrolowana przez inhibitor składnika C1. Klasyczną drogę aktywacji dopełniacza aktywują cząsteczki IgM lub IgG oraz wiele proteaz bakteryjnych, cząsteczki DNA, białko C-reaktywne, trypsyna. Również plazmina i kalikreina mają zdolność aktywacji dopełniacza na poziomie C1q, C3, C4 (plazmina), lub C1, C5 (kalikreina) [9]. Inhibitor dla składnika C1 dopełniacza, oprócz hamowania klasycznej drogi aktywacji dopełniacza, ma również zdolność do hamowania elementów układu krzepnięcia, fibrynolizy i kininogenezy [8,10]. Zaburzenia w jego czynności doprowadzają do niefizjologicznej aktywacji tych układów i występowania objawów obrzękowych.

Układy krzepnięcia, fibrynolizy i kininogenezy w niedoborach C1 inhibitora

Wskutek niedoboru lub upośledzenia funkcji inhibitora C1 dochodzi do niefizjologicznej aktywacji układów dopełniacza (z obniżeniem w surowicy poziomu składników C2 i C4 dopełniacza), fibrynolizy i kininogenezy (rys. 1) [2,11]. Aktywacja układów fibrynolizy i kininogenezy prowadzi do tworzenia kinin oraz plazminy, aktywującej czynnik C1, a tym samym kaskadę dopełniacza [6,11,12]. W wyniku tych procesów dochodzi do tworzenia kininopodobnego fragmentu C2b oraz bradykininy (rys. 1).

Kininy to kolejna grupa czynników odpowiedzialnych za powstanie objawów obrzęku naczynioruchowego. Kininy zwiększają przepuszczalność naczyń i wywołują rozkurcz mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych, przez co obniżają ciśnienie krwi, powodują skurcz mięśni gładkich trzewnych. Szczególnie silne działanie wazodilatacyjne wywiera bradykinina, poprzez indukcję tworzenia tlenku azotu (EDRF) [8,13, 14,15]. Cugno i wsp. [16] wskazują również na udział układu krzepnięcia, a szczególnie trombiny w patogenezie objawów obrzęku naczynioruchowego. Wykazali oni znaczne zwiększenie w osoczu poziomów czynników VIIa, XIIa w czasie napadów obrzę-

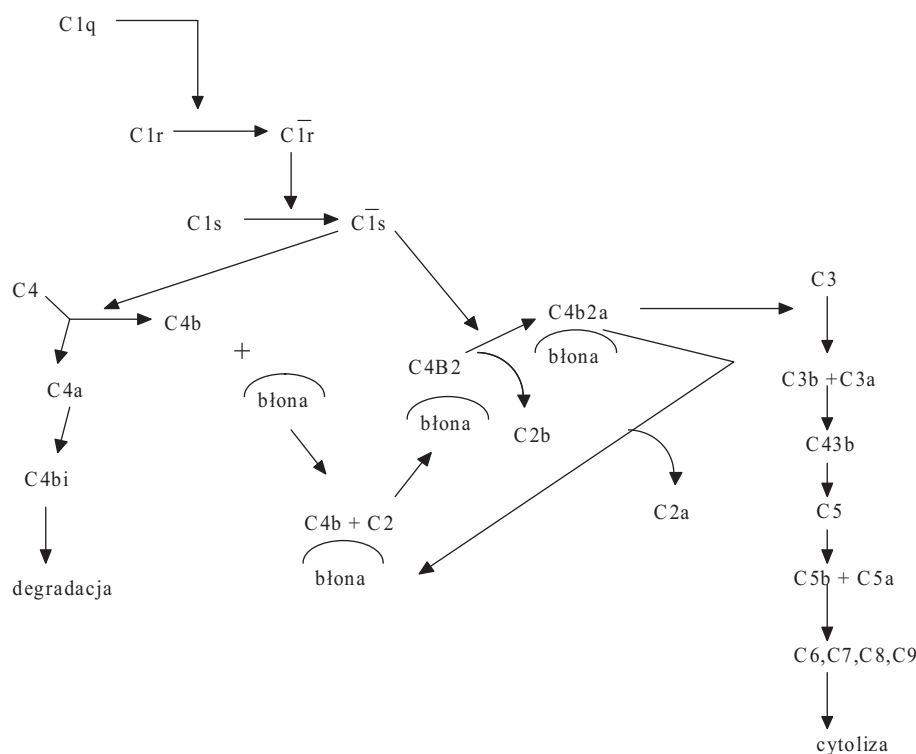
ku, co sugerowało aktywację zewnątrz i wewnątrzpochodnego układu krzepnięcia. Poziom trombiny, który wzrastał znacząco w okresie napadów był również podwyższony w okresach remisji. Ze względu na zdolność trombiny do zwiększania przepuszczalności naczyń krwionośnych może być ona uważana za kolejny czynnik wpływający na powstanie obrzęków [16].

Inhibitor składnika C1 dopełniacza

Inhibitor dla składnika C1 dopełniacza jest zaliczany do grupy inhibitorów proteaz serynowych – „serpin” [7]. Jest on glikoproteiną, o masie cząsteczkowej 105000 D. Składa się z 478 aminokwasów. Swoje działanie wywiera dzięki istnieniu aktywnego centrum w regionie C-końcowym tworzącym łatwo dostępne miejsce wiązania substratu. Swoistość wiązania determinuje miejsce P1 cząsteczki. C1 inhibitor wiąże się nieodwracalnie z substratem (proteazą), tworząc stabilną konformację. Kompleks proteaza-serpina jest usuwany z krążenia przez wątrobę drogą receptorową [8,17].

C1 inhibitor ma zdolność wiązania i deaktywacji następujących proteaz: aktywnych podjednostek C1r i C1s dopełniacza, kalikreiny, plazminy, czynników XII i XIa [9]. Jedna cząsteczka C1 inhibitora wiąże się nieodwracalnie z aktywnym C1s lub C1r. Aby zinaktywować całą cząsteczkę C1 potrzebne są 4 cząsteczki C1 inhibitora [6].

Głównym miejscem syntezy C1 inhibitora jest wątroba. Oprócz niej zdolność do produkcji i wydzielania tego czynnika posiadają monocyty krwi obwodowej i fibroblasty. Czynniki wpływającymi na zwiększenie produkcji inhibitora są: interferony α , β i γ (stymulują syntezę „*de novo*” w monocytach) oraz IL-6 wraz z IL-1, które wydają się być odpowiedzialne za wzrost syntezy w czasie odpowiedzi zapalnej. Również inne cytokiny mają zdolność oddziaływania na syntezę na poziomie post-translacyjnym [17,18]. Za inaktywację C1 inhibitora jest odpowiedzialna elastaza wytwarzana przez neutrofile [17].



Ryc. 1. Aktywacja układu dopełniacza drogą klasyczną

Gen dla C1 inhibitora znajduje się na chromosomie 11. Składa się on z 7 egzonów i 7 intronów i zawiera 17159 par zasad [19]. Opisano pewne charakterystyczne cechy tego genu:

- Duża liczba (17) powtórzeń elementów *Alu* w obrębie intronów, co tworzy miejsca podatne na delecje i insercje;
- Brak regionu promotorowego typu TATA-box w końcu 5' genu;
- Egzon 5 od pozycji 8440 do pozycji 8460 zawiera trzy powtórzenia trypletu CAA. Jest on bezpośrednio poprzedzony przez region bogaty w adeninę (CAAGAACAC). Powtórzenia trypletów czynią ten region podatnym na mutacje w wyniku błędu replikacji;
- W egzonie 8 wykryto naturalną zmienność, która nie dawała objawów chorobowych (tab. II) [20].

Tabela II. Zmienność w obrębie genu dla C1 inhibitora nie powodująca objawów klinicznych

Pozycja w obrębie genu	Sekwencja zasad	
	Norma	Odmiana
Egzon 8 16951 - 16952	AGTTGCA	AGTTCTA
Egzon 8 16951 - 16952	AGTTGCA	AGTTCGA
Egzon 8	ATGGAA	GTGGAA

A – adenina, G – guanina, T – tymina, C – cytozyna

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy

Niedobór inhibitora dla składnika C1 dopełniacza jest najczęstszą postacią uwarunkowanych genetycznie zaburzeń funkcji dopełniacza. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący i ujawnia się w dzieciństwie, najczęściej przed 10 r.ż. lub w wczesnej młodości [21].

Wyróżnia się dwa typy wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (*hereditary angioedema* – HAE). **Typ I**, występujący częściej, charakteryzuje się obniżeniem poziomu C1 inhibitora we krwi obwodowej w wyniku dysfunkcji jednego z alleli genu C1 inhibitora. Poziom C1 inhibitora jest jednak o wiele niższy, niż należałoby się spodziewać w przypadku genotypu heterozygotycznego i wynosi około 30% wartości prawidłowych [21]. Kramer i wsp. [18] badając syntezę C1 inhibitora w fibroblastach pochodzących od osób z I typem wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) stwierdzili, że nie przekracza on 20% syntezy prawidłowej. Poziom inhibitora na zewnątrz i wewnątrz fibroblastów był jednakowy, co potwierdzało pełną jego sekrecję. W przypadku monocytów synteza inhibitora była na poziomie 40%. Jednakże zewnątrzkomórkowy poziom C1 inhibitora okazał się być znacznie niższy od ilości syntezowanej przez monocyty. Cicardi [22] opisał różnice pomiędzy wewnątrzkomórkowym poziomem C1 inhibitora a jego poziomem poza monocytami. Pozakomórkowo inhibitor osiągał tylko do 14-24% wartości prawidłowych, przy ilości wewnątrz monocytów sięgającej 35-53% normy. Niższa od ocze-

kiwanego poziomu ilość C1 inhibitora jest spowodowana jego zmniejszoną syntezą, za co z kolei wydaje się być odpowiedzialna obecność uszkodzonego allela [19].

W **typie II**, dotyczącym 15% chorych z HAE, poziom C1 inhibitora we krwi obwodowej jest prawidłowy lub nieco podwyższony, zaburzenia dotyczą natomiast jego czynności [17]. Kramer i wsp. [18] stwierdzili, że synteza inhibitora w fibroblastach chorych z typem II HAE sięga 98%, z czego około 43% to jego prawidłowa, aktywna forma.

Różnorodne czynniki np.: infekcja lub nawet niewielki uraz, aktywując czynnik Hagemanna, wywołują objawy (napady) obrzęku naczynio-ruchowego [21]. Dużą rolę odgrywa czynnik emocjonalny lub stres fizyczny [23].

Genetyczne podłoże niedoboru C1 inhibitora

W typie pierwszym choroby dysfunkcja allela jest najczęściej wywołana przez punktowe mutacje o charakterze delecji lub insercji. Niektóre z opisanych mutacji przedstawia tabela III.

Tabela III. Najczęstsze mutacje genu C1 inhibitora we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym typu I

Zmiana w genomie	Pozycja w obrębie genu
Delecja C	1298
Insercja A	1304
Delecja nukleotydów	1395 -1428
Zamiana T w C	8770
Delecja C	16698
Zamiana C	16842
Zamiana T w A	14252

C – cytozyna, T – tymina, A – adenina

W ich wyniku dochodzi do zmian w obrębie cząsteczki inhibitora, który traci swoją aktywność [24]. Zmiany w obszarach genu mających wpływ na transkrypcję i translację mogą prowadzić do ich zaburzeń [17].

W drugim typie HAE u podłoża patologii leżą najczęściej mutacje prowadzące do zmian w obrębie miejsca P1 cząsteczki, determinującego swoistość wiązania. W 70% przypadków mutacje obejmują nukleotydy kodujące Argininę w pozycji 444 cząsteczki inhibitora (w obrębie P1). Jest to ważne miejsce, ponieważ dla wywierania swego działania inhibitor C1, łącząc się z docelową proteazą, odszczepia fragment łańcucha w miejscu pomiędzy Argininę 444 a Treoninę 445. U pacjentów z HAE typu II opisywano również delecje w obrębie genów kodujących Lizynę 251, czy Alaninę 436 [17,25] (tabela IV).

Tabela IV. Najczęstsze mutacje genu C1 inhibitora we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym typu II

Zmiana w genie	Pozycja w obrębie genu
Zamiana C w A	16759
Zamiana C w T	16765
Zamiana G w	16789
Insercja nukleotydów TGT	16749-16750
Zamiana C w T	17970

C – cytozyna, A – adenina, G – guanina, T – tymina

Rozpoznanie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego

W rozpoznaniu należy brać pod uwagę zarówno objawy kliniczne, jak i parametry laboratoryjne.

Objawy kliniczne: Za rozpoznaniem wrodzonego obrzęku naczynioruchowego przemawiają charakterystyczne objawy w postaci napadów asymetrycznych obrzęków obejmujących najczęściej dłonie, stopy i twarz, którym towarzyszą bóle brzucha i kurcze jelit. Wystąpienie obrzęku krtani stanowi bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego. Obrzęki narastają zazwyczaj przez 12 do 36 godzin, a następnie ustępują w ciągu 3–4 dni. Objawom obrzękowym nie towarzyszy pokrzywka. Pojawienie się pokrzywki przemawia przeciwko wrodzonemu charakterowi obrzęku naczynioruchowego. Dla wrodzonej postaci typowe jest występowanie choroby wśród najbliższych krewnych oraz wczesny wiek ujawnienia choroby, chociaż należy pamiętać, że ciężkie napady mogą pojawić się dopiero w okresie dojrzewania. Nieswoiste czynniki wywołujące napady wymienione zostały powyżej.

Parametry laboratoryjne: Najbardziej typowe jest stwierdzenie w okresie bezobjawowym obniżenia poziomu C1 inhibitora dopełniacza. W okresie bezobjawowym stwierdza się także niższe poziomy składników C4 i C2 dopełniacza, a poziom składników C1 i C3 pozostaje w zakresie normy.

W typie I, w czasie napadów zmian obrzękowych, obserwuje się wybitne obniżenie poziomu składnika C4 i niewielkie obniżenie poziomu składnika C3 (dolna granica wartości prawidłowych). Poziom składnika C1q jest prawidłowy.

W typie II poziom C1 inhibitora, zarówno w czasie napadów, jak i pomiędzy nimi, jest prawidłowy, a nawet może być nieco podwyższony. Pomiar jego aktywności pozwala na wykrycie nieprawidłowości. Poziomy pozostałych składników (C1, C1q, C2, C3, C4) kształtują się tak, jak w typie I HAE [21].

Nabyty obrzęk naczynioruchowy

W nabytym obrzęku naczynioruchowym struktura genu, synteza i budowa cząsteczki C1 inhibitora są prawidłowe. Przyczyną upośledzenia jego funkcji są przeciwciała, które wiążąc się z C1 inhibitorem zaburzają jego funkcję i prowadzą do jego szybszego katabolizmu [17,26]. Należą one do klasy IgG lub IgA. Donaldson [27] wykazała, że przeciwciała te mają zdolność do rozpoznawania aktywnego centrum cząstki inhibitora i powodując prawdopodobnie zmianę konformacji, upośledzają jego funkcję. Mechanizm powstawania tych przeciwciał jest jednak nadal nieznan [27]. Choroba ujawnia się najczęściej po 40 roku życia. Badanie rodziny nie wykazuje choroby wśród innych jej członków. Podobnie jak w przypadku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego również tu wyróżniono dwa typy choroby.

Typ I. U większości chorych z pierwszym typem nabytego obrzęku naczynioruchowego stwierdza się współistniejące zaburzenia limfoproliferacyjne wywodzące się głównie z limfocytów B. Do najczęściej opisywanych schorzeń należą: makroglobulinemia, przewlekła białaczka limfatyczna, szpiczak, chłoniaki niezłośliwe i limfosarkoma. W niektórych przypadkach wykrywano inne choroby nowotworowe [21]. Występujące u tych chorych przeciwciała mają zdolność do wiązania się zarówno z centrum aktywnym C1 inhibitora jak i reagowania z epitopami monoklonalnych immunoglobulin limfocytów B lub ich prekursorów w szpiku (komórki pre-B). Ta krzyżowa reakcja mogłaby tłumaczyć upośledzenie funkcji i zwiększony metabolizm C1 inhibitora [17].

Typ II. Drugi typ nabytego obrzęku naczynioruchowego występuje rzadko. Nie towarzyszą mu choroby nowotworowe. Oltvai [17] podaje że przeciwciała wy-

stępujące w tym typie wiążą epitop w bezpośrednim sąsiedztwie centrum aktywnego C1 inhibitora. Możliwe jest to tylko przed związaniem inhibitora z podjednostką C1s. Hamuje to inaktywację aktywnego C1s. W przypadku zadziałania przeciwciała na kompleks C1/inh-C1s takiej reakcji nie obserwowano [26].

Objawy i dalszy mechanizm ich powstawania są takie same, jak w przypadku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.

Rozpoznanie

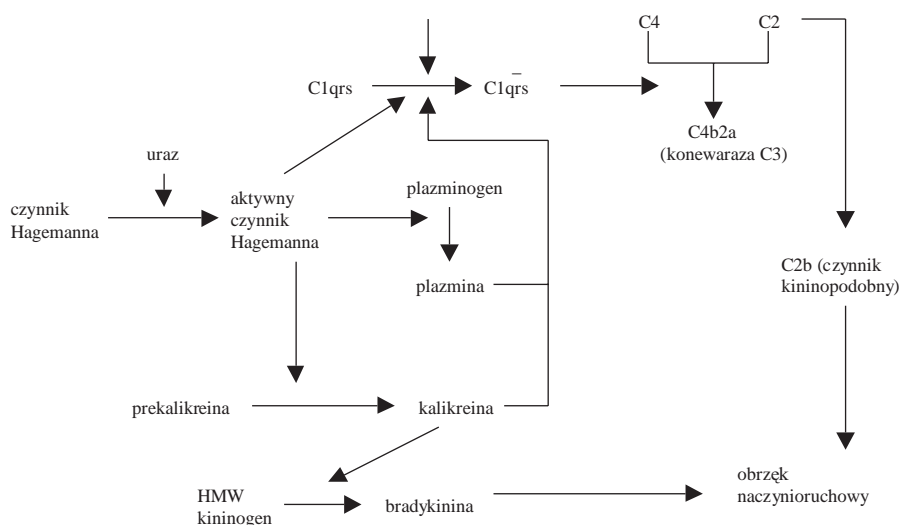
Podstawą rozpoznania zarówno pierwszego jak i drugiego typu nabytego obrzęku naczynioruchowego są: charakterystyczne objawy, wiek ujawnienia choroby (najczęściej po 40 rż), brak choroby u innych członków rodziny, oraz badania laboratoryjne [26].

Poziom składnika C1q jest obniżony, czego nie obserwuje się w HAE [18]. Również poziom C1 inhibitora, a także jego aktywność są obniżone. Poziomy składników C2 i C4 są niskie, natomiast stężenie składnika C3 mieści się w zakresie wartości prawidłowych (dolna granica) [21].

W drugim typie choroby poziom C1 inhibitora osiąga 50%-60% normy, lecz jest on nieaktywny. Jego masa cząsteczkowa jest niższa (96 kD) niż prawidłowej cząsteczki (104 kD).

Postępowanie w niedoborach C1-inhibitora

Obrzęk naczynioruchowy spowodowany niedoborem inhibitora dla składnika C1 dopełniacza stanowi poważny problem terapeutyczny. Cięższą postacią wydaje się być choroba z zajęciem układu oddechowego, w której obrzęk krtani jest najbardziej niebezpiecznym powikłaniem, zagrażającym życiu [28,29]. Postać z zajęciem przewodu pokarmowego



Ryc. 2. Wpływ układów dopełniacza, fibrynolizy i kininogenezy na powstawanie obrzęku naczynioruchowego (wg. A.Nicolas)

może natomiast powodować dolegliwości podobne do „ostrego brzucha” i niekiedy zmusza do eksploratywnej laparotomii [3,30]. Dlatego duże znaczenie ma stosowanie leczenia zapobiegającego występowaniu napadów.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy

Skutecznymi lekami stosowanymi w zapobieganiu napadom u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym są danazol i stanozol należące do grupy pochodnych testosteronu [4,13, 31,32]. W literaturze istnieje zgodność co do skuteczności tego leczenia, choć niektórzy wskazują, że długotrwała terapia lekami z tej grupy powinna być zarezerwowana dla pacjentów ze szczególnie ciężkim przebiegiem choroby (duża częstość i/lub ciężki przebieg napadów) [2,5,13,33,34]. Ze względu na potencjalne objawy uboczne zaleca się stosowanie w leczeniu przewencyjnym najniższych skutecznych dawek [29,34]. Dawkowanie androgenów powinno być oparte na kontroli objawów chorobowych, a nie na pomiarze poziomu C1 inhibitora w surowicy. U osób z cięższą postacią obrzęku (obrzęk krtani) leczenie zaczyna się od wysokich dawek danazolu, które w miarę kontroli objawów obniżane są do optymalnej dawki stosowanej przewlekłe. U osób młodych i/lub gdy objawy są łagodne rozpoczynamy od niższych dawek zwiększając je stopniowo, aż do uzyskania poprawy.

Innym lekiem stosowanym w przewlekłym leczeniu HAE jest kwas aminokapronowy, który hamuje konwersję plazminogenu do plazminy [21].

W leczeniu ostrych napadów skutecznymi środkami są świeże mrożone osocze oraz koncentrat C1 inhibitora. Adrenalina jest zwykle mało skuteczna [35]. Przygotowując pacjenta do zabiegu operacyjnego należy zwiększyć dawkę stosowanych androgenów (danazolu), a w cięższych przypadkach bezpośrednio przed zabiegiem podać świeże lub mrożone osocze ludzkie we wlewie dożylnym. Najbardziej efektywne jest podanie przed operacją wlewu C1 inhibitora, który może także być zastosowany w przypadku pojawienia się objawów w trakcie zabiegu.

Nabyty obrzęk naczynioruchowy

W typie pierwszym nabytego obrzęku naczynioruchowego stosuje się wysokie dawki atenuowanych androgenów. Kwas aminokapronowy nie jest wykorzystywany w terapii. Również leczenie choroby podstawowej może przynieść poprawę.

U pacjentów z drugim typem nabytego obrzęku naczynioruchowego podawanie koncentratu C1 inhibitora, podobnie jak stosowanie atenuowanych androgenów, nie daje oczekiwanych rezultatów. Opisano natomiast skuteczność plazmaferezy i stosowania leków immunosupresyjnych, które mogą dać remisję kliniczną i zwiększenie poziomu C1 inhibitora [21].

Piśmiennictwo

1. Urticaria and angioedema. Drug and Therap Bull. 1986; 24: 69-70.
2. Bork K. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. The General Practitioner 1995; 17: 1807-1812.
3. Cohen N, Sharon A, Golik A, Zaidenstein R, Modai D. Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. J Clin Gastroenterol 1993; 16: 237-239.
4. Joris J, Lamy M. Preoperative preparation and postoperative monitoring of a patient with hereditary angioneurotic edema. Ann Fr Anaesth-Reanim 1986; 5: 312-314.
5. Legendre M, Chiche JF, Molina C, Grouffal C, Betail G. Respiratory manifestation in hereditary angioneurotic edema. Rev Pneumol Clin 1985; 41: 251-258.
6. Gniazdowski R, Korzeniowska-Żuk E, Staszyńska M. Patomechanizm dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Wiad Lek 1986; 39: 1333-1339.
7. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunologia. Wyd Med Słotwiński Verlag, 1996.
8. Hack CE, Ogilvie AC, Eisesle B, Erenberg AJM, Wagstaff J, Thijs LG. C1-inhibitor substitut in therapy in shock and in the vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin 2. Int Care Med 1993; 19: 19-28.
9. Jakóbsiak M. Immunologia PWN 1998.
10. Fourrier F, Jourdain M, Tournois A, Caron C, Goudemant J, Chopin C. Coagulation inhibitor substitution during sepsis. Int Care Med 1995; 21: 264-268.
11. Kaplan A, Silverberg M: The coagulation – kinin pathway of human plasma. Blood 1987; 70: 1-15.
12. Nielsen EW, Johansen HT, Hogasen K, Wuillemin W, Hack CE, Mollnes TE. Activatin of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin system during attacks of hereditary angioedema. Scand J Immunol 1996; 44: 185-192.
13. Al-Abdullah-IH, Greally J. C1 inhibitor-biochemical properties and clinical applications. Crit Rev Immunol 1985; 5: 317-330.
14. Nielsen EW, Grant JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollne TE. Hereditary angioedema new clinical obserwations and autoimmune screening, compliment and kallikinin analyses. J Int Med 1996; 239: 119-130.
15. Bork K, Witzke G. Long term prophylaxis with C1 inhibitor concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and aquired C1 inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 677-682.
16. Cugno M, Cicardi M, Botasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci P, Agostoni A. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. Blood 1997; 89: 3213-3218.
17. Oltvai ZN, Wong E, Atkinson JP, Tung KSK. C1 Inhibitor Deficiency: Molecular and immunologic basis of hereditary and acquired angioedema. Lab Invest 1991; 65: 381-388.
18. Kramer J, Katz Y, Rosen FS, Davis AE, Strunk RC. Synthesis of C1 inhibitor in fibroblasts from patients with type I and II hereditary angioneurotic edema. 1991; 87: 1614-1620.

19. Carter PE, Duponchel C, Tosi M, Fotnergill J. Complete nucleotide sequence of gene for human C1 inhibitor with an usually high density of *Alu* elements. *Eur J Biochem* 1990; 197: 301-308.
20. Siddique Z, McPhaden AR, Whaley K. Characterisation of nucleotide sequence variants and disease-specific mutations involving the 3' end of the C1 inhibitor gene in hereditary angioedema. *Hum Hered* 1995; 45: 98-102.
21. Nicholas A, Orfan MD, Kolski GB. Angioedema and C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy* 1992; 69: 167-172.
22. Cicardi M, Igarashi T, Rosen FS, Davis AE. Molecular basis for the deficiency of complement 1 inhibitor on type I hereditary angioneuritic edema. *J Clin Invest* 1987; 79: 698-702.
23. Ciebiada A, Kubicka M, Kowalski ML. Wrodzony obrztek naczyneruchowy – opis dwóch rodzin, z oceną leczenia danazolem. *Alergia Astma Immunol* 1999; 4: 30-36.
24. Kawachi Y, Hibi T, Yamazaki S, Otsuka F. A novel splice site mutation in the C1 inhibitor gene of patient with type I hereditary angioneurotic edema. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 837-839.
25. Nielsen EW, Fure H, Winge P, Mollnes TE. Identification of a C>T mutation in the reactive-site coding region of the C1 inhibitor gene and its deletion by an improved mutation – specific polimerase chain reaction method. *Scand J Immunol* 1998; 47: 273-276.
26. Alsenz J, Bork K, Loos M. Autoantibody – mediated acquired deficiency of C1 inhibitor. *N Engl J Med* 1987; 316: 1360-1366.
27. Donaldson VH, Wagner CJ, Davis AE. An autoantibody to C1 inhibitor recognized the reactive center of the inhibitor. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 229-232.
28. Nielsen EW, Kiernline DF, Aaseth J. A fatal case of hereditary angioedema. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995; 10: 43-44.
29. de-Wazires B, Duppond JL, Hory B, Humbert P, Wendling D, Fest T. Hereditary angioneurotic edema: an underestimated medical emergency. A propos of 33 cases. *Ann Dermatol Venerol* 1995; 122: 11-15.
30. Shah JT, Knowles WO, McGeady SJ. Hereditary angioedema with recurrent abdominal pain and ascites. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 259-261.
31. Donaldson VH. Danazol. *Am J Med* 1989; 83: 49-55.
32. Hack CE, Ogilvie AC, Eisele B, Eerenberg AJM, Wagstaff J, Thijs LG. C1 inhibitor substitution therapy in septic shock and in the vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2. *Int Med Care* 1993; 19: 19-28.
33. Obtulowicz K, Wajdowicz A, Korpanty G, Obtulowicz A. Steroids in the prophylactic treatment of patients with hereditary angioedema (HAE) due to esterase inhibitor deficiency. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1997; 3: 163-166.
34. Lagure G, Laurent J, Intrator L, Branellec A, Sobel A. Prolonged preventive treatment of hereditary angioneurotic edema with anabolic androgenic steroids. *Presse Med* 1986; 1, 15: 143-147.
35. Lazarovitz M: Pokrzywki i obrztek naczyneruchowy. W: *Immunologia kliniczna*, red. ML Kowalski Wyd Mediton Łódź 2000: 257-272.

Angioedema with C1 inhibitor deficiency

ANNA CIEBIADA, MAREK L. KOWALSKI

Summary

Angioedema and urticaria are among the most common diseases affecting approximately 15-20% of population. C1 inhibitor deficiency is rare as it is found in relatively small number among all angioedemas. C1 inhibitor is the only plasma protease inhibitor of activated C1 complement component and potent inhibitor of coagulation system and kininogenesis. Deficiency of the C1 inhibitor activity leads to nonphysiological activation of these systems. It may result in severe gastrointestinal symptoms and life-threatening laryngeal edema. Four forms of deficiency of the inhibitor with angioedema have been recognised. Two are hereditary (HAE) and two acquired. Most patients present I type of HAE with low plasma concentration of C1 inhibitor. Others (15%) have the II type with dysfunctional C1 inhibitor protein. In acquired form of disease first type is usually associated with lymphoproliferative diseases. In the second type, antibodies directed toward C1 inhibitor molecule have been described.

In this review the pathomechanisms of hereditary and acquired forms of C1 deficiency, the molecular genetics and the management of the disease are discussed.

Alergia Astma Immunol 2000; 5(1): 43-49

Key words: angioedema, C1 inhibitor deficiency, complement, danazol