

ANGIOEDEMUL EREDITAR

CORINA PORR¹¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu**Cuvinte**cheie: *angioedem ereditar, C1-inhibitor*

Rezumat: Angioedemul ereditar este cauzat de deficiența unei proteine asociată activării complementului, de concentrația sau funcționalitatea scăzută a C1-inhibitor esteraza. Se poate manifesta ca tumefieri cutanate invalidante, obstructive, cu potențial letal al căilor respiratorii superioare și colică gastrointestinală severă. Determinările de C1-inhibitor esterază trebuie efectuate în cazurile de suspiciune clinică importantă. Tratamentul substitutiv cu C1-inhibitor reprezintă o alternativă terapeutică eficientă a atacurilor acute.

Keywords: *hereditary angioedema, C1-inhibitor*

Abstract: Hereditary angioedema is caused by deficiency of a protein associated with complement activation, low C1-inhibitor function. It could manifest by cutaneous swelling, life-threatening upper airway obstruction and severe gastrointestinal colic. C1-inhibitor studies should be performed if there is a high index of clinical suspicion. C1-inhibitor replacement therapy represents an efficacious treatment of acute attacks.

Angioedemul ereditar (AEE) este o afecțiune rară care afectează 1 din 50.000 de persoane. Se caracterizează prin atacuri imprevizibile de edem la nivelul abdomenului, extremităților, feței și laringelui, cauzând durere și disconfort și se asociază cu mortalitate și morbiditate semnificativă. Aceste atacuri se pot produce spontan, ducând uneori la spitalizare. În cazurile severe, edemul laringian poate compromite funcția respiratorie, adesea ducând la asfixie și deces. Simptomele pacienților cu AEE pot să se suprapună peste simptomele angioedemului de alte etiologii. De multe ori diagnosticul se stabilește după luni sau ani.

AEE este cauzat de un defect genetic ce duce la scăderea nivelului funcțional al C1-INH (1), fiind o boală autosomal dominantă. Se caracterizează prin edem difuz în pielea extremităților și edem al mucoasei căilor respiratorii superioare și a tubului gastrointestinal.(2)

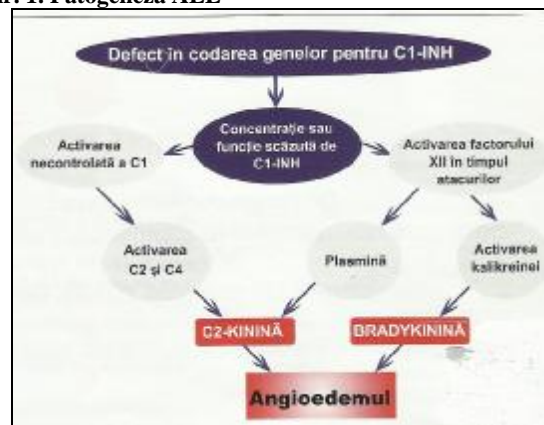
Primele documente medicale despre AEE îi aparțin lui Heinrich Quincke (1882) (3) și Sir William Osler (1888). Osler a fost primul care a descris complet aspectul clinic. În 1962, înainte să fie cunoscut defectul din cascada complementului, Landerman și col. au sugerat că simptomele ar putea fi datorate dereglării sistemului kininei. În 1963 Donaldson și Evans au demonstrat că AEE se produce prin deficiența C1-inhibitor esterazei (C1-INH) în plasma pacienților. Gena care codifică informațiile C1-INH este localizată în cromozomul 11q12-q13.1.

Tipul I de AEE reprezintă 85% din cazuri și este cauzat de o mutație în gena C1-INH ducând la scăderea cantitativă, dar și a funcției C1-INH esterazei. Tipul II reprezintă 15% din cazuri și se caracterizează prin nivele normale ale C1-INH, dar activitatea acesteia este scăzută. Al treilea tip de angioedem nu se produce prin deficit de C1-INH, afetează femeile și este estrogen dependent.(4)

Bradichinina se produce în exces când nivelele C1-INH sunt scăzute. Edemul se produce prin creșterea

permeabilității capilare, extravazarea fluidelor și contracția musculaturii netede nevasculare.(5)

Figura nr. 1. Patogeneza AEE



C1-INH inactivează 90% din factorul XII și 42% din kalikreină, cauzând o reducere în producerea bradikininei. Activarea complementului C1 inițiază cascada evenimentelor ce duce la dezvoltarea edemului. C1-INH previne activarea C1 care întrerupe acest proces.

Caracteristicile clinice ale AEE sunt:(6)

- Atacuri recurente de edem difuz
- Edemul este neutricarian, nepruriginos și poate fi acompaniat de rash
- Pielea și tractul gastrointestinal sunt organele cele mai afectate.

Atacurile se produc cel mai frecvent fără motiv aparent, iar ca trigeri pot fi implicați: trauma, intervenții chirurgicale, proceduri stomatologice, stres emoțional, terapie estrogenică, menstruația, presiunea mecanică. Atacurile durează

¹Autor corespondent: Corina Porr, Str. Reșița, Nr. 95/12, Sibiu, România, E-mail: corina_sibiu@yahoo.com, Tel: +40723 083974
 Articol intrat în redacție în 20.02.2014 și acceptat spre publicare în 05.05.2014
 ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2014;2(2):61-63

ASPECTE CLINICE

de obicei 2-4 zile, după care cedează spontan. Atacurile severe cuprind: (7) edem laringian sau al căilor aeriene superioare (rar poate cauza asfixie care se poate produce la orice vârstă în mai puțin de 20 de minute) și edem intestinal (ce duce la crampe, dureri, greață, vărsături, diaree, deshidratare și rar hipotensiune). De multe ori poate mima abdomenul acut și se pot efectua intervenții chirurgicale inutile. În cazul tipului I și II de AEE, istoricul familial este prezent la 75% din pacienți și nu răspunde la antihistaminice, corticosteroizi sau epinefrină, ca și cel de tip III. (8)

Tabelul nr. 1. Tipuri de AEE (9,10)

	Tipul I AEE	Tipul II AEE	Tipul III AEE
Concentrația C1-INH	Scăzut	Normal/crescut	Normal
Funcția C1-INH	Scăzut	Scăzut	Normal
Concentrația C4	Scăzut	Scăzut	Normal
Concentrația C1q	Normal	Normal	Normal

Diagnosticul de AEE se stabilește pe baza unui criteriu major și a unuia de laborator (11).

Tabelul nr. 2 Diagnosticul clinic și de laborator al AEE

CLINIC	
	Angioedem cutanat autolimitat fără urticarie, deseori recurent și deseori cu o durată >12 ore
Major	Colica abdominală autolimitată fără etiologie clară, deseori recurentă și deseori cu durată > 6 ore
	Edem laringian recurent
Minor	Anamneza familială de angioedem recurent și/sau durere abdominală și/sau edem laringian
LABORATOR	
	Nivel C1-INH < 50% din normal la două determinări separate cu pacientul în stare bazală și la vârstă de peste un an
	Nivel funcțional de C1-INH < 50% din normal la două determinări separate și la vârstă de peste un an
	Mutația genei C1-INH care alterează sinteza proteică și/sau funcția sa

Diagnosticul diferențial se face cu angioedemul alergic ce se asociază cu alimente, veninuri, latex sau alergeni inhalatori și răspunde la antihistaminice, corticoterapie și adrenalină. Angioedemul idiopatic se poate produce aproape zilnic și adesea răspunde la antihistaminice și

corticosteroizi. (12) Angioedemul din urticaria vasculitică se asociază cu urticaria. (13) Angioedemul indus de medicamente se datorează inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei sau antiinflamatoarelor nesteroidiene și se însoțește de obicei de urticarie. (14)

Tratamentul preventiv de durată cu acid tranexamic, androgeni sau concentrate de C1-INH este necesar în cazul în care pacientul are mai mult de un acces sever pe lună sau simptome deranjante mai mult de 5 zile/lună. (5)

Acidul tranexamic (agent fibrinolitic) se indică în cazul în care profilaxia e necesară înainte de pubertate, în doză de 1-1,5 g administrat în 2-3 prize zilnic, în funcție de severitate, reducând la 0,5 g odată sau de două ori pe zi după remisiunea atacului. Poate apărea diareea ca efect advers. (11,15)

Androgenii atenuați, deși mai eficienți decât agenții fibrinolitici, sunt contraindicați în sarcină, lactație, cancer și la copii. Efectele secundare depind de doză și pot fi: virilizare, cefalee, depresie, tulburări menstruale, masculinizarea fătului feminin, scăderea ratei de creștere la copil, icter colestatic, adenom hepatocelular. (16) Danazol se administrează zilnic 400-600mg timp de o lună, cu scăderea lentă a dozei până la 50mg/zi, 5 zile/săptămână (17) și cresc sau reduc doza în funcție de răspunsul obținut.

Concentratul de C1-INH poate fi administrat în doză de 500-1500U la nevoie.

Tratamentul preventiv pe termen scurt se indică la intervențiile ușoare cu 24 ore înainte de procedură, cu concentrat de C1-INH în doză de 500-1500U. Dacă nu este disponibil se pot administra fibrinolitice sau androgeni atenuați cu 5 zile înainte de procedură și 2 zile după aceasta: danazol 10mg/kg/zi sau acid tranexamic 75mg/kg/zi în 2-3 prize. (18) Administrarea de plasmă proaspătă concentrată este o variantă mai puțin sigură.

Tratamentul atacului acut e necesar în atacurile laringiene, abdominale sau obstrucțiile laringiene totale și se administrează concentrate de C1-INH care scurtează durata atacului cu o treime. (19,20) Dacă la 2 ore simptomele au intensitate mare, doza se repetă. Dacă nu e disponibil acesta, se pot administra danazol sau acid tranexamic. Administrarea de plasmă congelată poate agrava atacurile. (19)

În sarcină se administrează la începutul travaliului 500-1000U de concentrat de C1-INH, iar perioada postpartum reprezintă riscul cel mai mare pentru un atac acut. (17,20)

La copii, utilizarea antifibrinolitice și a androgenilor nu este recomandată din cauza efectelor adverse serioase. La aceștia, profilaxia e necesară în cazurile cu atacuri frecvente de edem laringian sau atacuri recurente de dureri abdominale.

Pacientul cu AEE trebuie să poarte brățară de atenționare și să facă asigurare medicală care include AEE.

REFERINȚE

- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary Angioedema N. Eng J Med. 2008;359:1027-1036.
- Moldovan D. Angioedemul ereditar: O afecțiune cu potențial letal. Alergologie și imunologie clinic 2005;3:12-17.
- Quincke H. Concerning the acute localized oedema of the skin. Monatsh. Prakt Derm; 1882. p. 129-131.
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet 2000; 356:213-217.
- Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and its pathophysiology of angioedema. Int Immunopharmacol 2003;3(3):311-317.

6. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary Angioedema: new finding concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267-274.
7. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf R, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:349-354.
8. Weis M. Clinical review of hereditary angioedema: diagnosis and management. *Postgraduate Medicine* 2009;121(6):113-120.
9. Agostoni A et al. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 Suppl); S51-131.
10. Bowen et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(1Suppl): S30-40.
11. Agostino A, Aygoren-Pursun E, Binkley Ke 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: S51-131.
12. Temino VM and Peebles RS. The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med* 2008;121(4):282-286.
13. Jara et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11(6):410-5.
14. Bircher AJ. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non-IgE mediated pathomechanisms. *European Journal of Dermatology* 1999;9(8):657-63.
15. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *AM J Med* 2003;114:294-8.
16. Szeplaki G, Varga L, Valentin SZ, Kleiber I, Romics L, Fust G, Farkas H. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:864-69.
17. Bowen T, Cicardi M, Farkas H. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:629-637.
18. Bork K, Barnstedt S. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001;161:714-18.
19. Frank MM. Hereditary angioedema: a half century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:626-628.
20. De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:247-54.