

Kazuistika - získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru

J. Novák

Angioedém je akutní cévní otok lokalizovaný submukózně nebo subkutánně. Zpravidla se rozvíjí během několika minut až hodin, bývá asymetrický a není ovlivněn gravitací.

Podle mechanismu vzniku rozdělujeme angioedémy do tří skupin:

1. histaminergní angioedém- v popředí jsou mediátory uvolňované při aktivaci žírných buněk, zejména histamin, ale i heparin, leukotrien C4 a prostaglandin D2. Zpravidla bývá doprovázen svěděním a kopřivkou, ale může být i součástí anafylaktické reakce. Typickým představitelem je alergický angioedém nebo angioedém doprovázející spontánní či indukovanou urtikarii.
2. angioedém mediovaný bradykininem- vzniká při zvýšené tvorbě nebo poruše odbourávání bradykininu, není spojen s pruritem a kopřivkou. Do této skupiny řadíme vrozený (hereditární) i získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru, a také angioedém indukovaný inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin
3. angioedém s neobjasněným patogenetickým mechanismem.

Patofyziologie angioedému mediovaného bradykininem je nekontrolovaná nadprodukce vazoaktivního peptidu bradykininu. C1 inhibitor (inhibitor serinové proteázy) je za fyziologických okolností regulátorem klíčových enzymů, které jsou součástí kaskád směřujících k tvorbě bradykininu. C1 inhibitor (C1-INH) je částečně odpovědný za kontrolu tří vzájemně propojených kaskád, jež zahrnují dráhu kalikrein-kininová dráha (tzv. „kontaktní systém“), která je patofyziologicky nejdůležitější vzhledem ke své „všestrannosti“, respektive vytvářející „rozhraní mezi zánětem, koagulací a vrozenou imunitou“! Klíčovými faktory v tomto systému jsou faktory XII, XI, plazmatický prekalkrein, vysokomolekulární kininogen a C1-INH. Zahájením kaskády je aktivace faktoru XII řadou fyziologických ale i patologických podnětů (např. infekční a fyzikální stimuly, poškození tkání), vazba fXII na kontaktní povrchy vede ke konformační změně faktoru s jeho aktivací. Aktivovaný faktor štěpí prekalkrein na aktivní kalikrein, jež následně štěpí vysokomolekulární kininogen a dochází k uvolnění nanopeptidového bradykininu.

Bradykinin interaguje s receptorem bradykininu B2, jež je konstitutivně exprimován zejména na vaskulárním endotelu. Tato interakce vede kromě biochemických změn s tvorbou oxidu dusnatého a řady dalších faktorů

k rozvolnění vaskulárního endotelu a úniku plazmy do extracelulárního prostoru, což za fyziologických poměrů umožňuje plazmatickým proteinům včetně protilátek a cytokinů opustit cévní prostor a dostat se do míst poškozené tkáně nebo lokalit infekce. Změna vaskulárního endotelu vede k dalším změnám (vazba krevních destiček či jiných zánětlivých buněk) a aktivace endotelu vede k zahájení vrozených imunitních odpovědí. Plazmatický kalikrein kromě štěpení vysokomolekulárního kininogenu aktivuje i faktor XII, což vede k další produkci bradykininu. Dva hlavní enzymy generované v této kaskádě (fXIIa a kalikrein) jsou fyziologicky inhibovány hlavním regulátorem této kaskády, což je C1 inhibitor!

V systému komplementu je prvním krokem v klasické dráze komplementu sestavení komplexu C1q, C1r a C1s, který je iniciován vazbou C1q na několik tříd imunoglobulinů (IgG1, IgG3 a IgM) v komplexu s antigenem. Vazba těchto složek C1 vede k aktivaci C1r/C1s na serinovou proteázu (C1 konvertáza), jež štěpí C4 a C2 na jejich aktivní formy. C1 konvertáza je fyziologicky regulována C1-INH, výsledkem je, že u vrozených a získaných angioedémů dochází ke spotřebě C4 složky a tímto k poklesu plazmatické hladiny C4 složky.

Poslední cestou, která je regulována C1-INH, je plazminogen-plazminový systém.

Vzácnou formou angioedému je získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru (AAE-C1-INH- Acquired Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency). Typicky se manifestuje po 40. roce věku, (první příznaky pacientů s hereditárním angioedémem HAE-C1-INH nastupují do 20. roku věku). V rodinné anamnéze nenacházíme příbuzné s nevysvětlitelnými rekurentními angioedémy. Patogeneze tohoto onemocnění není zcela jasná, ale bývá zpravidla asociováno s jiným základním onemocněním, nejčastěji hematologickou malignitou vycházející z B buněk nebo monoklonální gamapatií.

Hlavním mediátorem angioedému je stejně jako u hereditární formy bradykinin, k jehož nadměrné tvorbě dochází při deficitu C1 inhibitoru. Přesný mechanismus vzniku tohoto deficitu u získané formy není znám. Diagnóza se opírá zejména o typický klinický obraz a laboratorní vyšetření. Je třeba na něj pomyslet u pacientů s opakovanými epizodami angioedémů bez kopřivky, které začaly po 40. roce věku, kteří nemají příbuzné s nevysvětlitelnými rekurentními angioedémy. Laboratorní vyšetření se opírá zejména o vyšetření parametrů komplementu, kdy typicky prokazujeme: 1. sníženou koncentraci složky C4 komplementu, 2. snížení funkce C1 inhibitoru pod 50 %, 3. normální nebo sníženou koncentraci C1 inhibitoru, 4. sníženou koncentraci složky C1q komplementu. Na začátku onemocnění mohou tyto parametry kolísat mezi normálními a abnormálními hodnotami, ale postupem času se stávají trvale sníženými. Kromě vyšetření zaměřených na identifikaci možného příčinného onemocnění, by neměl být opomenut ani běžný onkologický screening

kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu. Pro léčbu a prevenci angioedému u pacientů s AAE-C1-INH v současnosti nejsou k dispozici žádná registrovaná specifická léčba, ale vzhledem k tomu, že patogeneze otoků je stejná jako u hereditární formy, lze pro léčbu a prevenci otoků použít stejné přípravky ve shodném dávkování (humánní plazmatický nebo rekombinantní koncentrát C1 inhibitoru, případně antagonistu bradykininového receptoru B2). Ze stran preventivních opatření je nutnost vyvarovat se možných spouštěčů včetně užívání některých léků (inhibitory ACE, blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II, inhibitory mTOR, inhibitory DPP-4, aliskiren, sacubitril, tkáňový aktivátor plazminogenu).

Koncem dubna 2023 se u 68leté pacientky s B-NHL (B-non-hodgkinský lymfom) ve strategii watch and wait začaly objevovat nebolestivé otoky charakteru angioedému bez pruritu, nejprve v oblasti levé nohy, následně pravého stehna a boku, posléze i pravé tváře. Otoky trvaly v průměru kolem 3-4 dnů. Pro mohutný angioedém pravé tváře a rtů hospitalizována na interním oddělení naší nemocnice v 5/2023, v den přijetí ve večerních hodinách se dostavila náhlá dysfagie až odynofagie, provedeno akutní ORL vyšetření s nálezem sklovitého otoku uvuly a zadního patrového oblouku vpravo s prosáknutím zadní stěny hltanu oboustranně, při provedení flexibilní laryngoskopie patrný i otok laryngeální plochy epiglotis a pravého arytenoidního hrbolu. Pro daný nález uložena k observaci na AR oddělení, posléze pro příznivý klinický stav přeložena na ORL oddělení s následnou časnou dimisí.

V osobní anamnéze: v dětství podstoupila ORL operaci pro chronický zánět ucha vlevo; 2021 diagnostikovaná B-non-Hodgkinova lymfoproliferace s dominujícím nodulárním typem infiltrace, odhadem představoval kolem 30 % aktivní složky dřeně v daném vzorku ([imunofenotyp neodpovídal častějším dobře definovaným kategoriím podle WHO/ICC - CLL, FL, MCL, HCL a další. Uvažováno o některém z jmenovaných B-NHL s atypickým fenotypem (CLL, FL), eventuelně o lymfoplazmocytickém lymfomu, lymfomu marginální zóny, případně B-NHL blíže nespecifikovaném. Panel NGS bohužel neidentifikoval genetickou změnu, která by pomohla k bližšímu zařazení]). Postmenopauzální osteoporóza, atrofická gastritida, klostridiová kolitida po ATB (Zinnat) v anamnéze [2016], klíšťová meningoencefalitida a lymeská borrelióza (kožní forma) v anamnéze, stav po appendektomii, stav po operaci SKT vpravo, stav po excizi sebohroidické verukky, stav po operaci katarakty vlevo. Nežádoucí účinek typu A při užívání Enelbinu a PNC (GIT obtíže); při kontaktu s levandulí kontaktní dermatitida. Z chronické medikace užívala inhibitor protonové pumpy (Helicid 20mg 1-0-0). Abusus: nikotinismus 51 let, maximálně 10 cigaret denně, alkohol příležitostně, bez klinických projevů histaminové intolerance. GA: menopauza od 56 let, dispenzarizovaná, porod 1. Pracovala jako dělnice, rozvedená. V rodinné anamnéze bez evidence angioedémů; matka zemřela v 82 letech na selhání ledvin, s otcem se nestýkala, sourozenci- 3 sestry,

nejstarší- hypertenze, nejmladší- blíže neurčená polyneuropatie; děti (1)- dcera- zdravá.

Pro výše uvedené potíže požadováno imunologické vyšetření. Na základně dostupných anamnestických informací a aktuálnímu klinickému stavu suspekce na získaný angioedém při možném deficitu C1 inhibitoru vzhledem k přítomnosti lymfoproliferace.

Doplňeno následující laboratorní vyšetření - hladiny imunoglobulinů v referenčních intervalech, orgánově specifické a nespecifické autoprotilátky (ANA screening, ENA screening) s negativitou, C3 1,39 g/l [0,9- 1,8g/l], C4 0,01 g/l [0,15-0,4 g/l], C1q 52,2 mg/l [146-322mg/l], C1 inhibitor 29mg/l [200-350mg(l)], C1 inhibitor- funkční test 20 % [68-100,0 %], klasická dráha komplementu 6 % [66-100 %], alternativní dráha komplementu 95 % [25-100 %], lektinová dráha komplementu 2% [10-100 %], tryptáza 5,1 ug/l [méně než 11,4 ug/l].

Zjištěné nálezy nám potvrdily úvodní diagnózu, nicméně pacientku bylo nutné odeslat do Centra pro hereditární angioedémy (Ústav imunologie 2- LF UK a FN Motol) ke confirmaci, kde bylo toto onemocnění potvrzeno. Pacientka byla Centrem pro HAE vybavena prepráty Icatibant a Firazyr pro případ závažných otoků, tj. obličej, dýchacích cest a abdominálních atak včetně edukace o způsobu použití. Pokud by specifické léky nebyly k dispozici a angioedém by pacientku ohrožoval na životě, je možné podat krevní plazmu v dávce 2 TU (preferována plazma ošetřená metodou solvent/detergent, v praxi zpravidla aplikována čerstvě mražená plazma) a dále dle klinického vývoje.

Na základě dosud publikovaných souborů pacientů je pravděpodobné, že léčba hematologické malignity by mohla vést ke zmírnění projevů získaného angioedému a mohlo by dojít i k úpravě deficitu C1 inhibitoru. AAE-C1-INH je nutné považovat za život ohrožující komplikaci B-NHL.

Prostřednictvím této kazuistiky chceme poukázat na možnou koincidenci získaných angioedémů při deficitu C1 inhibitoru u řady základních onemocnění (zejména monoklonální gamapatie nejasného významu, mnohočetný myelom, AL-amyloidóza, hematologické malignity vycházející z B-buněk, autoimunitní onemocnění typu systémový lupus erythematoses, kryoglobulinemie, autoimunitní hemolytická anémie).

Poděkování patří MUDr. Martě Sobotkové z Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol.