

Hereditární angioedém a anafylaktická reakce po žihadle od sršně

MUDr. Jana Hanzlíková

Ústav imunologie a alergologie, FN Plzeň

U pacientky s dlouholetou anamnézou angioedémů bez urtikárie a bez pruritu byla stanovena diagnóza hereditárního angioedému (HAE), bohužel po velmi dlouhé době 35 let klinických potíží. Navíc pacientka byla v době stanovení diagnózy HAE léčena ACE inhibitory, které jsou u pacientů s angioedémy nevhodné. Po vysazení ACE inhibitorů z léčby hypertenze a zahájení dlouhodobé profylaktické léčby HAE atenuovaným androgenem Danazolem se stav pacientky výrazně zlepšil a symptomy HAE se objevovaly jen sporadicky: při infekci nebo po chirurgickém zákroku. Od přelomu tisíciletí pozorovala pacientka po štípnutí bodavým hmyzem velké otoky v místě bodnutí, ale dávala je do souvislosti se svojí diagnózou HAE. Přesto bylo v rámci kontrolního alergologického vyšetření provedeno i vyšetření zaměřené k vyloučení senzibilizace na alergeny jedu vosího i včelího žihadla a tato senzibilizace byla potvrzena na oba zmíněné alergeny a pacientka byla vybavena pohotovostní léčbou s antihistaminikem a Prednisonem. V roce 2011 pacientka po bodnutí sršní prodělala již anafylaktickou reakci a vzhledem k její závažnosti byla zahájena léčba alergenovou imunoterapií i při základní závažné diagnóze HAE.

Klíčová slova: otoky, bolesti břicha, C1 inhibitor, hereditární angioedém.

Hereditary angioedema and anaphylactic reaction after sting from hornets

In patients with a long history of angioedema without urticaria was diagnosed hereditary angioedema (HAE) and launched a long-term prophylactic treatment with attenuated androgens danazol. The patient was at the time of diagnosis of HAE, unfortunately, also treated with ACE inhibitors for hypertension. After initiation of the therapy with danazol, and simultaneously change in therapy of hypertension with discontinuation of ACE inhibitors, the status of the patient improved markedly in recent years and symptoms of HAE appeared sporadically only during infection or following surgery. Since 2001 the patient after wasp or bee sting had a large edema and patient thought that these are attacks of HAE. However at the turn of the millennium the patient had an anaphylactic reaction after a Hymenoptera insect sting and in allergy testing were confirmed sensitization to Hymenoptera venom and we started the treatment with allergen immunotherapy. Conclusion: Patients with HAE have discontinued treatment with ACE inhibitors because ACE inhibitors trigger angioedema. Patients with HAE sometimes poorly differentiated between HAE attack and allergy attack with similar clinical manifestations. The possibility of coincidence of two such serious diagnoses must be considered.

Key words: edema, abdominal pain, C1 inhibitor, hereditary angioedema.

Interní Med. 2012; 14(1): 34–37

Zkratky

- ACE inhibitory (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors)
- BK2 (receptory pro bradykinin 2)
- C1 INH (C1 inhibitor)
- C4 (C4 složka komplementu)
- GIT (gastrointestinální trakt)
- HAE (hereditární angioedém)
- IgE (imunoglobulin E)

Úvod

U pacientů s recidivujícími angioedémy je základním mechanismem vzniku otoků zvýšená permeabilita cévních stěn díky působení různých mediátorů. V rámci diferenciální diagnostiky angioedémů je dle mezinárodního konsenzu diagnostiky hereditárního angioedému vhodný algoritmus vyšetření, ve kterém je především nutné sledovat přítomnost urtikárie, typy spouštěčů angioedémů, efekt léčby antihistaminiky nebo kortikoidy a výsledky laboratorních vyšetření.

V případě anamnézy angioedémů s absencí urtikárie a pruritu nebo při opakovaných atakách nevysvětlitelných bolestí břicha, s malou efektivitou léčby angioedémů antihistaminiky nebo kortikoidy, či dokonce s laboratorním nálezem snížení C1 inhibitoru (C1 INH) nebo funkce C1 INH spolu se snížením C4 složky komplementu musíme vždy pomýšlet i na diagnózu hereditárního angioedému.

Tito pacienti mívají často pozitivní rodinnou anamnézu angioedémů nebo atak břišních potíží nejasné etiologie a při záchytu HAE je nutné vždy vyšetřit i ostatní členy rodiny pacienta.

A)

Vrozenou formou angioedémů bez urtikárie, mediovaných bradykininem, je hereditární angioedém (HAE).

Angioedémy v rámci HAE jsou mediované bradykininem-mediátorem kininového systému, který je spolu s fibrinolytickým a hemokoagu-

lačním systémem kontrolován mimo jiné také komplementovým systémem prostřednictvím regulační složky komplementu C1 inhibitoru (C1 INH).

Otoky vzniklé při HAE jsou charakteristické absencí urtikárie a pruritu, jsou lokalizované subkutánně nebo submukózně a jsou většinou nebolestivé, pacienti ale mohou cítit určité napětí tkáně způsobené otokem.

Laboratorně zjišťujeme snížení hladiny nebo funkce C1 INH kvůli poruše genu pro C1 INH (HAE I, HAE II, tabulka 1, typy HAE).

Snížení a nebo porucha funkce C1 INH, který je regulační složkou komplementového systému, má za následek nekontrolovanou aktivaci komplementu a následnou dysregulaci komplementového, ale i ostatních zmíněných systémů, na které je komplementový systém napojený (kininového, fibrinolytického a koagulačního).

Kvůli nekontrolované aktivaci C1 složky komplementu dochází ke spotřebě C4 spolu

Tabulka 1. Typy HAE

	C1INH	C4	Fce C1INH
HAE I	nízký	nízká	nízká
HAE II	normální/vyšší	nízká	nízká
HAE III	normální	normální	normální

s C2 složkou komplementu, ale i k dysregulaci ostatních systémů (kininového, fibrinolytického a hemokoagulačního). Následkem je zvýšení hladiny bradykininu, který má receptory (BK) v cévních stěnách, a po vazbě bradykininu na receptory (především s BK2 receptory) dochází k rozvolnění spojů v junkční oblasti cévní buňky, se zvýšením cévní permeability a prostupu tekutin z lumen cév do tkání s následnou tvorbou angioedémů.

Z genetického hlediska je HAE autozomálně dominantním onemocněním, charakterizovaným mutací genu pro C1-INH na 11. chromozomu, výskyt je v současné době zhruba 1 osoba/10–50 000 osob (tabulka 1, HAE I, II).

Vzácně jsou popsány případy vrozených angioedémů při poruše genu pro faktor XII (HAE III, tabulka 1, typy HAE), při které také dochází k deregulaci hladiny bradykininu se zvýšením jeho hladiny a vyšší vazbou na BK 2 receptory v cévních stěnách spolu s jejich vyšší permeabilitou. V některých případech HAE III jsou veškerá laboratorní vyšetření v normě a diagnózu lze stanovit jen na základě charakteristického klinického nálezu, pozitivní rodinné anamnézy, při malém efektu léčby antihistaminiky či kortikoidy.

Pokud je dg. HAE potvrzena, je důležité mít na paměti, že toto onemocnění je v případě lokalizace v dýchacích cestách až život ohrožujícím onemocněním (obrázky 1, 2).

b) Získaný angioedém bez urtikárie bývá u pacientů léčených ACE inhibitory. Tyto léky brání odbourávání bradykininu a způsobují tak zvýšení jeho hladiny s následným zvýšením cévní permeability a tvorbou angioedémů.

Získané angioedémy bez urtikárie lze pozorovat také při přítomnosti protilátek proti C1 INH nebo při lymfoproliferativních onemocněních, kdy je možná vazba C1 INH na nádorové struktury a díky tomu dochází k snížení hladiny C1INH.

Při snížení hladiny C1 INH dochází pak k angioedémům stejným mechanismem, jako je uvedeno u vrozené formy angioedémů.

B)
Angioedémy s urtikárií se v zásadě dají rozlišit na alergické nebo nealergické, ale jejich

podrobná diferenciální diagnostika se vymyká tématu tohoto článku.

Alergické angioedémy mají mimo přítomnost urtikárie i charakteristický erytém a pruritus a bývá definovaný spouštěč (alergen). Jsou lokalizované v dermis, čas nástupu potíží po kontaktu se spouštěčem-alergenem bývá velmi krátký a je přítomná pozitivní terapeutická odpověď na antihistaminika nebo kortikoidy.

Patofyziologicky jsou alergické angioedémy mediovány především histaminem uvolňovaným u senzibilizovaného jedince z mastocytů nebo bazofilů po kontaktu s příslušným spouštěčem alergické reakce. Nejčastějším důvodem alergických potíží bývají inhalační, potravinové či zvířecí alergeny, ale i hmyzí jed, léky a podobně. Mezi nejtěžší alergické reakce patří anafylaktické reakce spouštěné hmyzím jodem, léky či potravinami.

C)
Angioedémy idiopatické – etiologie není známa.

V určitých případech je při výskytu angioedémů nutné myslet na případy, kdy se u jednoho pacienta jedná o kombinaci HAE i alergických otoků!

Kazuistika

Pacientka, narozena 1937. Již od 17 let pociťovala neurčitě bolesti břicha, které dávala spolu s ošetřujícím lékařem do souvislosti s proběhlým úrazem a možnými srůsty v břišní dutině.

V době prvního těhotenství byly ale potíže s bolestmi břicha tak vystupňované, že vedly opakovaně až ke kolapsovým stavům. Těhotenství bylo proto sledované jako rizikové a pacientka byla opakovaně vyšetřována na gynekologické klinice, zprvu pro podezření na mimoděložní těhotenství, ale po jeho vyloučení byla dále sledována pro možné komplikace včetně eklampsie. Veškerá provedená vyšetření ale byla v té době v normě. Přesto bylo rozhodnuto vzhledem k trvajícím potížím o porodu císařským řezem, který se uskutečnil v normálním termínu porodu.

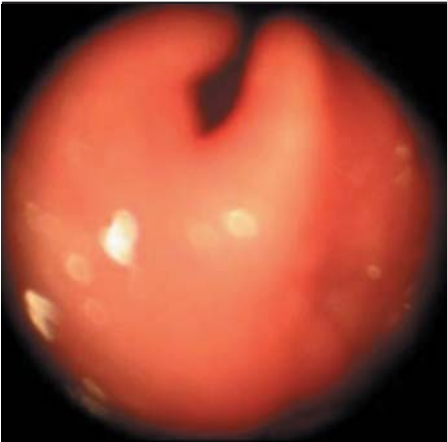
Po této gynekologické operaci se ale operáční rána velmi špatně hojila, okolí rány natékalo, pacientka měla vystupňované bolesti břicha a pro trvalé potíže s hojením jizvy musela být provedena reoperace s plastikou, která se ale opět velmi špatně hojila.

Stejně potíže se opakovaly v době druhého těhotenství, které bylo opět ukončeno císařským řezem s opět komplikovaným hojením operační rány.

Obrázek 1. Otok obličeje



Obrázek 2. Otok laryngu



V době druhého těhotenství se začaly mimo ataky břišních potíží objevovat i angioedémy měkkých tkání na končetinách, na trupu, v obličeji, na břicho, ale i na zevních rodidlech. Přetrvávaly ataky kolapsových stavů.

Frekvence subkutánních a submukózních angioedémů a břišních potíží nebo kolapsových stavů byly velmi časté, až 1x týdně. Otoky byly bez urtikárie, tuhé, někdy mírně bolestivé – spíše pocit napětí tkáně a podobně jako břišní potíže samy odeznívaly během 2–4 dní.

Laboratorně nebyly zachyceny patologické markery zánětu ani GIT abnormality.

Pacientka byla opakovaně hospitalizována na chirurgické, interní či gynekologické klinice nebo na pohotovostních ambulancích.

V rámci pobytu v nemocnici byla opakovaně kompletně interně vyšetřena – vždy s normálním nálezem.

V rámci diferenciální diagnózy proběhlo i revmatologické, nefrologické a infekční vyšetření a vyšetření v cévní ambulanci – opět s normálním nálezem.

Pro trvalé potíže bez jakéhokoli nálezu bylo proto navrženo i psychologické vyšetření a pacientce byla stanovena diagnóza neurózy a navržena léčba Neurolem.

V roce 1971 a 1977 proběhlo alergologické vyšetření (tabulka 3) a byla prokázána senzibilizace pacientky na inhalační alergeny

Tabulka 2. Vyšetření komplementu, genetika, léčba pacientky

Laboratorní vyšetření HAE						Léčba
Datum	C1INH (0,15–0,35 g/l)	C4 (0,14–0,34 g/l)	Genetické vyšetření	Funkce C1 INH	Anamnéza angioedémů	
1960	—	—	—	—	Angioedémy časté	Antihistaminika, kortikoidy
03/1995	0,07	0,1	Porucha genu pro C1 INH	—	Angioedémy časté	Zahájen Danoval 400–600 mg
07/1995	0,21	0,29	Dtto	—	Angioedémy neměla	Snížení Danovalu
1996–2010	0,03–0,15	0,06–0,22	Dtto	Snížena na 24 %	Angioedémy sporadicky (chir. zákr., inf. nemoci)	Zvýšení Danovalu při chir. zákrocích, inf. nemoci
2011	0,15	0,22	Dtto	Dtto	Dtto	Aktuálně Danoval 50 mg/den

Tabulka 3. Alergologické vyšetření pacientky

Diagnostika alergie						Léčba
Datum	Anamnéza	Prick testy	Celkové IgE (0–200 k IU/l)	Specif. IgE (0–0,35 U/ml)	Bazotest	
1971	Angioedémy, reaktivita na potraviny	Pozitivní test na prach domácí, roztoči, peří	—	—	—	Antihistaminika, kortikoidy
1977	Angioedémy, reaktivita na potraviny	+ prach + roztoči + peří	—	—	—	Dtto
1997	Angioedémy kašel, dermatitidy. Reaktivita na potraviny, prašné prostředí, pyl	Neprováděny				Dtto
2000–2010	Dtto	Dtto	182	IgE javor 0,747 IgE roztoč 2,81 IgE trávy 0,752 IgE vejce 0,644 IgE araš. 0,728 IgE m.pš. 0,748 IgE rýže 0,752 IgE včela 1,191 IgE vosa 1,961		Dtto
2011	Dtto	Dtto		IgE včela 1,811 IgE vosa 1,361 aCCD 0,001 r api m1 0,001 rves v 5 2,3 rves v 1 0,401	Včela 11, 74 % (neg.) Vosa 17,64 % (sl. pozit.)	Dtto Epipen, alergenová imunoterapie

prachu domácího, roztočů a peří. Potíže s angioedémy byly tedy považovány za symptomy alergického onemocnění (i když je pacientka neudávala jako spouštěče potíží) a byla zahájena léčba antihistaminiky, která byla doplňována při atace Quinckeho otoků kortikoidy i. m. nebo i. v. Tato léčba ale neměla na ataky angioedémů prakticky žádný vliv. (Bohužel v té době byla diagnóza hereditárního angioedému neznámá, protože první pacient v tehdejším Československu byl diagnostikován až v roce 1975.

Pro malý efekt léčby byla u pacientky zahájena léčba Histaglobinem s. c., ale opět bez efektu, a pacientka měla navíc po injekcích vždy tak velké lokální reakce, že léčba musela být ukončena.

Počátkem 70. let minulého století začala mít pacientka potíže s výkyvy krevního tlaku a pro

prvzáchyt hypertenze byla zahájena léčba antihypertenzivy, mezi kterými byly bohužel i ACE inhibitory.

V roce 1987 proběhla ataka těžkého angioedému v oblasti laryngu, který se vyvinul po stomatologickém ošetření, pacientka byla hospitalizována pro asfyxii a léčena antihistaminiky, kortikoidy i. v., ale bez zřetelného klinického efektu.

Po atace laryngálního otoku byla u pacientky opět zahájena léčba Histaglobinem se s. c. aplikací, ale zase bez efektu. Pacientka měla znovu po injekcích velké lokální reakce, léčba musela být ukončena a pacientka byla dále léčena antihistaminiky a kortikoidy i. m. s tím, že efekt léčby nebyl dostatečný, ale alespoň se zmírnila frekvence potíží.

Teprve v roce 1995, kdy přišla na běžnou alergologickou kontrolu k nové ošetřující lékař-

ce, byla u pacientky znovu pečlivě odebrána anamnéza a pro typické klinické potíže byla konečně vyšetřena i se zaměřením na komplementový systém (tabulka 2), kde byla zachycena snížená hladina C1 inhibitoru (0,07 g/l) a C4 složky komplementu (0,1 g/l), a pacientce bylo také doporučeno vysadit z léčby hypertenze ACE inhibitory.

Byla stanovena pracovní diagnóza HAE a pacientka byla pozvána ke kontrolním testům s měsíčním odstupem, které diagnózu HAE potvrdily.

Pacientka zahájila léčbu atenuovaným androgenem Danovalem. Jako pohotovostní léčbu měla pacientka do roku 2010 k dispozici koncentrát C1 inhibitoru Berinert P. V současné době je vybavena domácí pohotovostní léčbou se s. c. použitím Firazyrem (Icatibant, blokátor BK2 receptorů pro bradykinin).

Byla vyšetřena i funkce C1 INH funkčním testem (MICROVUE, QUIDEL, Enzyme immunoassay), která byla snížena na 24%.

Dále bylo provedeno genetické vyšetření s nálezem mutace v genu pro C1INH p.C406fsX449 v heterozygotním stavu s delecí dvou nukleotidů, s posunem čtecího rámce v oblasti 406. Aminokyselinové pozice molekuly C1 INH.

Vzhledem k výsledkům byl u pacientky stanoven typ HAE I (tabulka 1).

Dle dalších laboratorních nálezů (tabulka 2) byla dle hodnot C4 a C1INH aktuálně upravována léčba atenuovaným androgenem na co nejnižší dávky, které ještě udržely klinický stav bez projevů angioedémů.

Navržené vyšetření ostatních členů rodiny bohužel oba synové odmítli.

Potíže s angioedémy a atakami břišních potíží měla pacientka až do roku 1995 (celkem 35 let), a i když se jejich frekvence postupně snižovala, měla významně sníženou kvalitu života.

Vysvětlením tak dlouhé doby potíží do stanovení správné diagnózy snad je skutečnost, že začátek potíží pacientky byl v době, kdy ještě nebyla možnost diagnostiky HAE.

Pacientka byla odeslána k vyšetření na alergologii, a protože byla nalezena senzibilizace na inhalační a potravinové alergen, byla zařazena do léčby jako alergička s projevy angioedémů. Díky tomuto „zaškatulkování“ pak pokračovala v alergologické léčbě i v době, kdy už byla možnost HAE diagnostikovat.

Stav pacientky byl po stanovení správné diagnózy a zahájení adekvátní léčby dlouhodobě stabilizován a potíže s angioedémy měla jen při infekčních onemocněních nebo po chirurgických zákrocích a také po štípnutí bodavým hmyzem. Otoky po žihadle dávala do souvislosti se svojí diagnózou HAE a nijak je dále neřešila. Dlouhodobě také neměla ataky břišních potíží.

Na přelomu tisíciletí začala mít ataky dráždivého kašle a dermatitid – hlavně v pylové sezoně a při kontaktu s prašným prostředím a udávala také reaktivitu na alergen potravin (svědění, dermatitidy, nadýmání a průjem). Potraviny, které vyvolávaly potíže, byly dle anamnézy třešně, broskve, meruňky, švestky, jahody, rajská jablka, ředkvičky, hlávkové zelí, papriky a okurka.

Bylo provedeno opakované alergologické vyšetření (tabulka 3) a potvrzena senzibilizace na inhalační alergen pylů, roztočů a potravin, ale nově prokázána i senzibilizace na jed blanokřídlého hmyzu (včelu i vosu).

Pacientka byla edukována o možnosti reaktivity na potraviny v rámci zkřížené alergie a byla pečlivě edukována s cílem odlišit potíže po požití určitých potravin (nadýmání aj.) jako spouštěčů atak HAE od symptomů včetně angioedémů a atak břišních potíží v rámci potravinové alergie.

Byla zahájena léčba antihistaminiky, pacientka byla vybavena pohotovostní léčbou s antihistaminiky a Prednisolem (20 mg v 1 tbl.) a poučena o způsobu použití v případě alergické reakce s angioedémy.

V srpnu 2011 byla ale pacientka poštípána sršní (3 žihadla!), a přesto, že si hned vzala Danoval, antihistaminikum i Prednison, se do 40 minut vyvinul erytém po celém těle s puchýřky, měla svědění po celém těle, třásla se, měla zimnici, bylo jí špatně na omdlení, přestávala vnímat okolí, nemohla dýchat, měla pocit sucha v ústech. Byla hospitalizována na JIP interního oddělení nemocnice Domažlice, kde dostala adrenalin i.m. a kortikoidy i.v. Po této léčbě se stav velmi rychle upravil. Reakce byla hodnocena jako závažná anafylaxe III. stupně dle Mülleryho stupnice.

Pacientka byla dovybavena pohotovostní léčbou s epinephrinem v autoinjektoru (Epipen) a edukována o způsobu použití.

Vzhledem k závažnosti reakce bylo provedeno podrobné alergologické vyšetření zaměřené na senzibilizaci na jed blanokřídlých (tabulka 3). Bylo opět vyšetřeno specifické IgE, ale i rekombinantní alergen rapi m1, rves v1 a v5, antigen a-CCD a test aktivace bazofilů (Bazotest). Spec. IgE bylo pozitivní na včelu i vosu, rekombinantní alergen byly pozitivní na vosu a Bazotest byl také pozitivní na vosu. Senzibilizace na vosu byla jednoznačně potvrzena, na včelu je sporná.

Vzhledem k anamnéze a laboratorním výsledkům byla u pacientky doporučena hyposenzibilizace vakcínou s obsahem vosího jedu.

Vzhledem k diagnóze HAE si ošetřující lékařka plně uvědomuje, že imunoterapie vakcínou s antigenem vosy bude jistě riziková, proto-

že aplikovaná vakcína může být spouštěčem atak hereditárního angioedému, ale vzhledem k charakteru anafylaktické reakce po bodnutí srněm (anafylaxe III. st. dle Mülleryho stupnice) s celkovými příznaky a vzhledem k laboratorním výsledkům, potvrzujícím senzibilizaci na jed vosího žihadla, byla přesto nucena zahájit hyposenzibilizační léčbu. První 3 dávky již pacientka absolvovala bez alergické reakce v místě aplikace i bez symptomů HAE.

Závěr

U pacientky došlo ke stanovení správné diagnózy HAE po velmi dlouhé době klinických potíží 35 let, což by mělo být určitým varováním pro lékaře. U pacientů s angioedémy bez urtikárie a pruritu, které samy odeznívají do 2–5 dní, nebo u pacientů s nevysvětlitelnými bolestmi břicha také samovolně ustupujícími za 2–5 dní je nutné vždy pomýšlet na diagnózu HAE a provést příslušná diagnostická vyšetření k potvrzení nebo vyloučení této závažné diagnózy.

Pacientka byla nevhodně léčena ACE inhibitory, které by měly být u pacientů s angioedémy vysazovány.

Při diagnóze HAE začala mít pacientka angioedémy po štípnutí blanokřídlým hmyzem, které byly zpočátku mylně považovány také za projevy HAE, ale ve skutečnosti se jednalo o angioedémy při alergii na jed blanokřídlých. Na skutečnost koincidence angioedémů u HAE s angioedémy při jiném onemocnění je potřeba myslet.

Alergické angioedémy se u pacientky vyskytovaly až do klinického obrazu anafylaktické reakce po štípnutí sršní a vzhledem k tomu a k potvrzené senzibilizaci na jed vosího žihadla byla i při diagnóze HAE zahájena hyposenzibilizační léčba alergenovou imunoterapií s vědomím rizika, které tato léčba přináší.

Článek přijat redakcí: 25. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 15. 12. 2011

MUDr. Jana Hanzlíková

UIA, FN Plzeň

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

hanzlikova@fnplzen.cz

